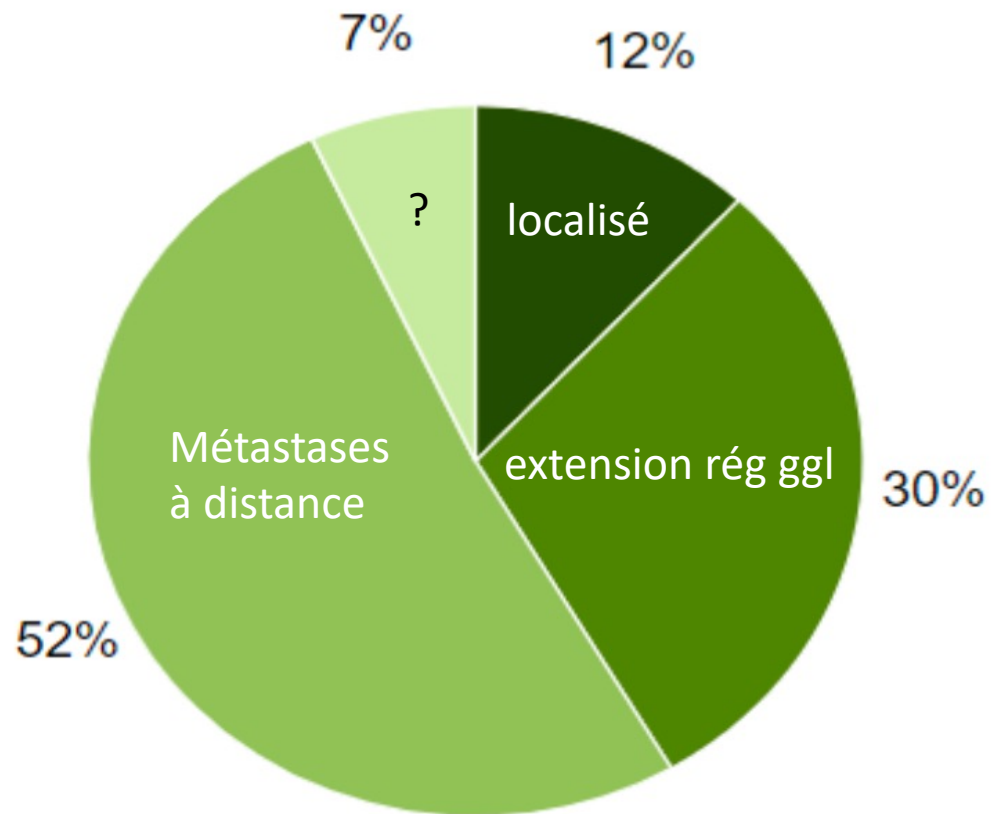


Classification histopathologique des adénocarcinomes pancréatiques

Gerlinde Avérous, MD
Département de Pathologie
CHU Strasbourg

Incidence et mortalité



Survie à 5 ans selon l'extension :

Localisé (limité au pancréas) : 43,9 %

Extension régionale (ggl) : 14,7%

Métastases à distance : 3,1%

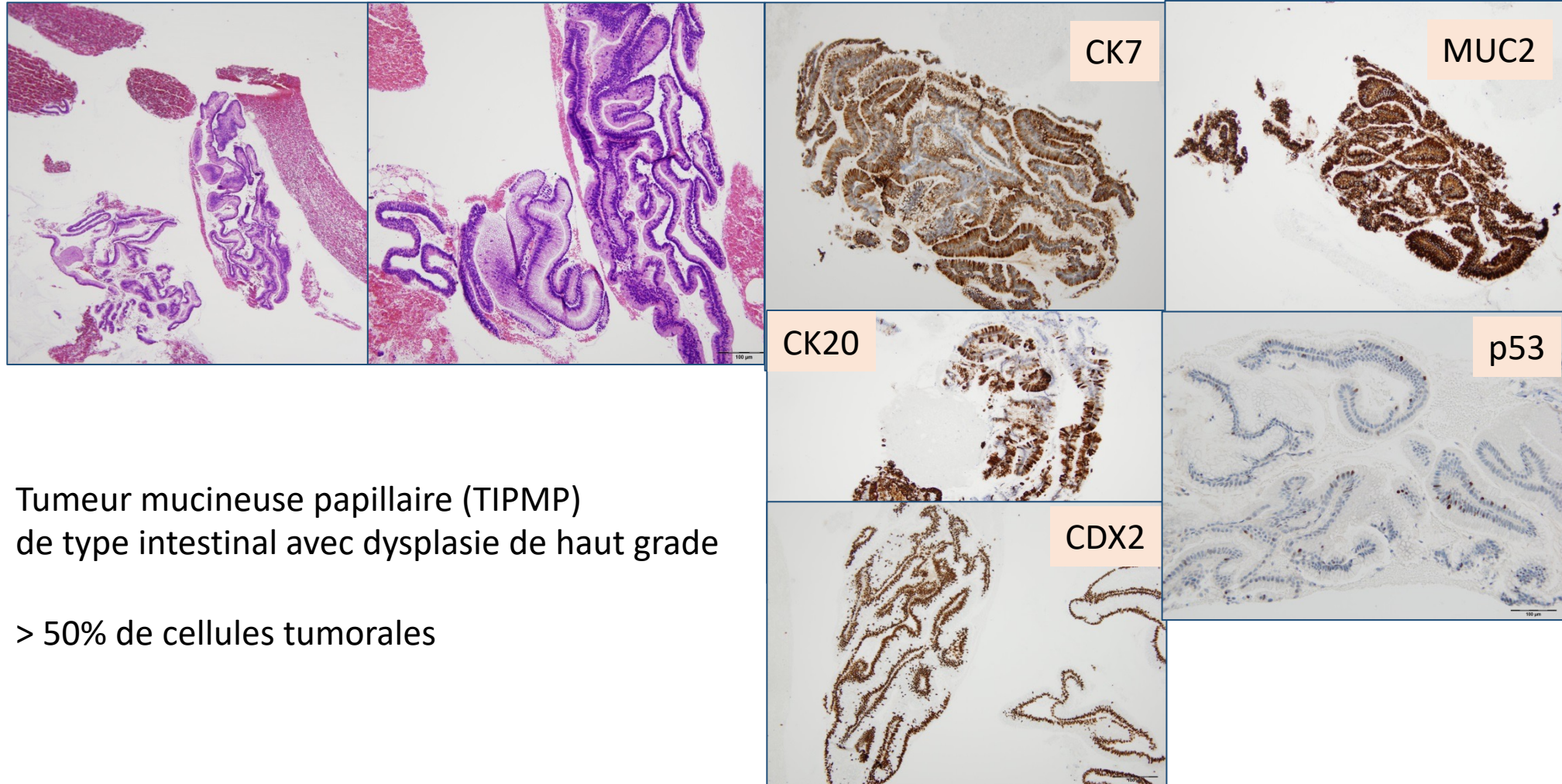
La cyto-ponction pancréatique sous écho-endoscopie

Avantages

- Sensibilité : 75 - 92 %
- Spécificité : 71 – 100 %
- Précision : 79– 92 %

Inconvénient : faible quantité de matériel tumoral

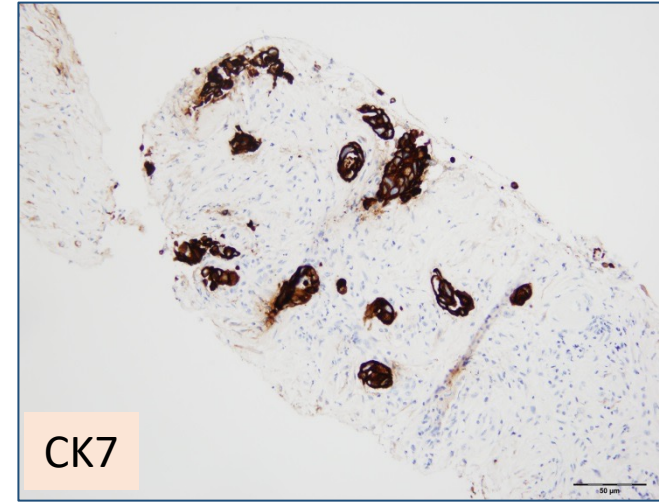
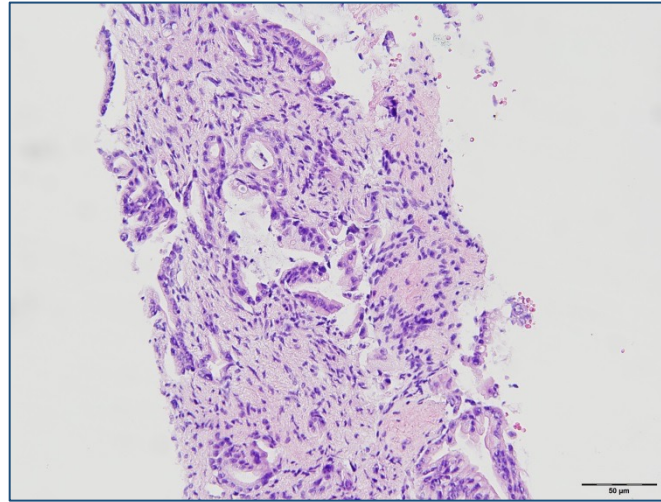
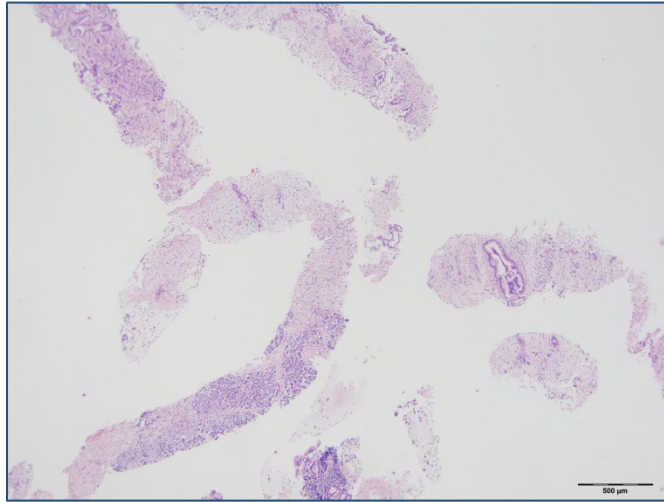
Cyto-ponction pancréatique sous écho-endoscopie



Tumeur mucineuse papillaire (TIPMP)
de type intestinal avec dysplasie de haut grade

> 50% de cellules tumorales

Cyto-ponction du pancréas sous écho-endoscopie

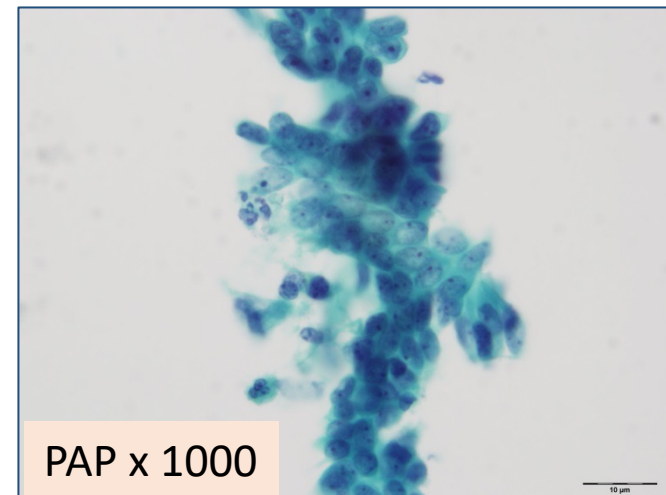


Adénocarcinome de type canalaire
modérément différencié, invasif

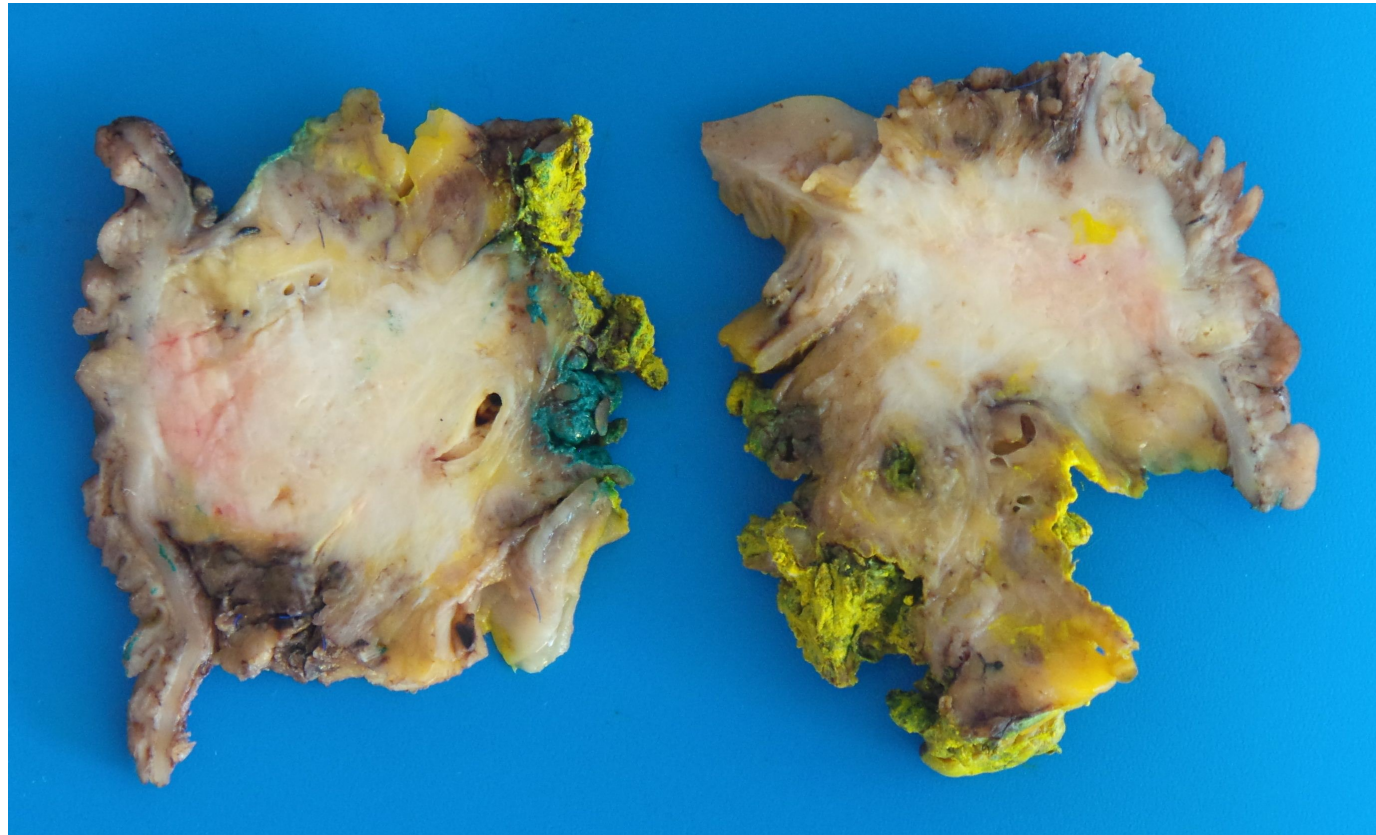
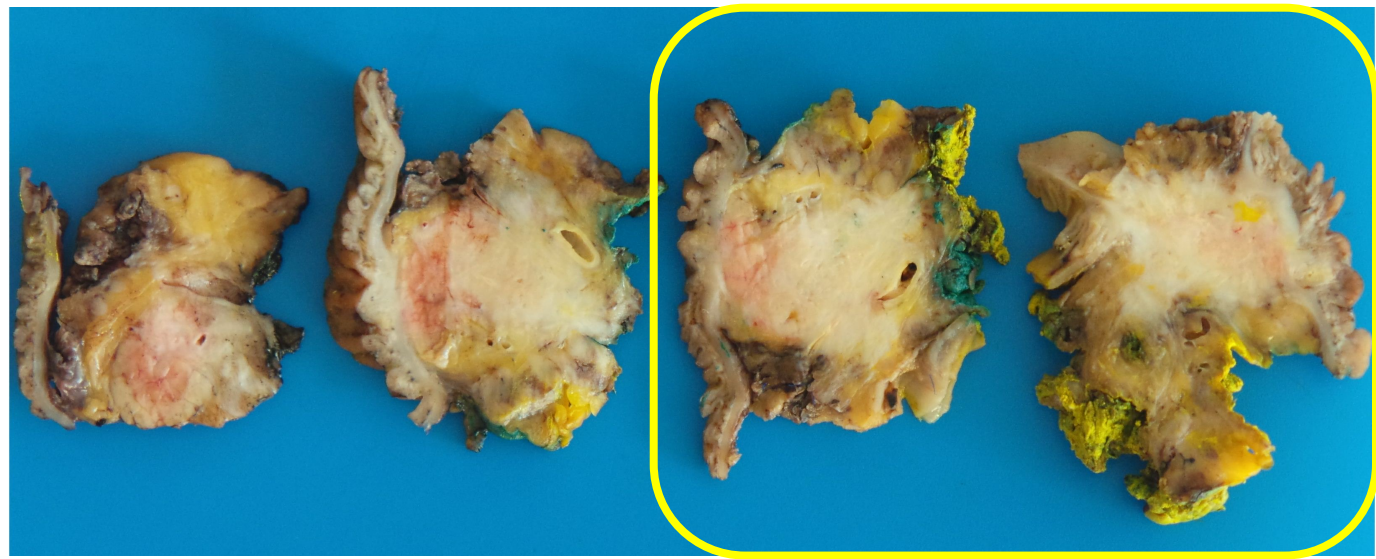
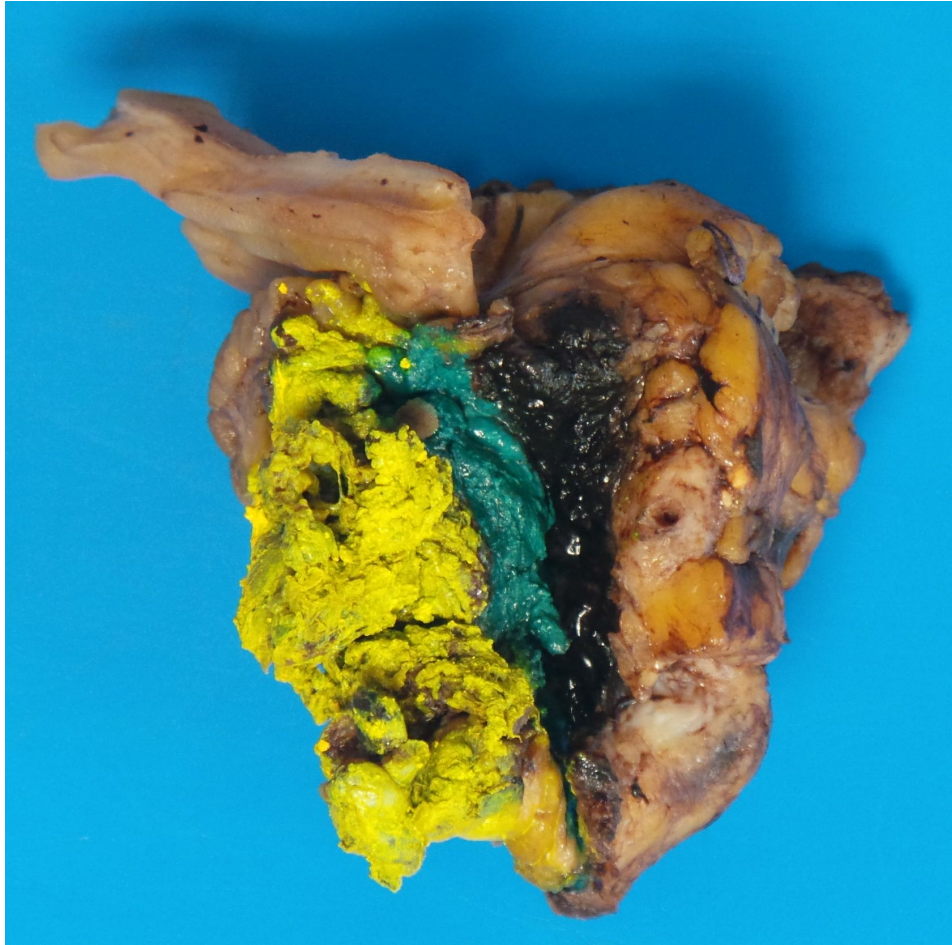
10 – 30% de cellules tumorales

tt --> CNA

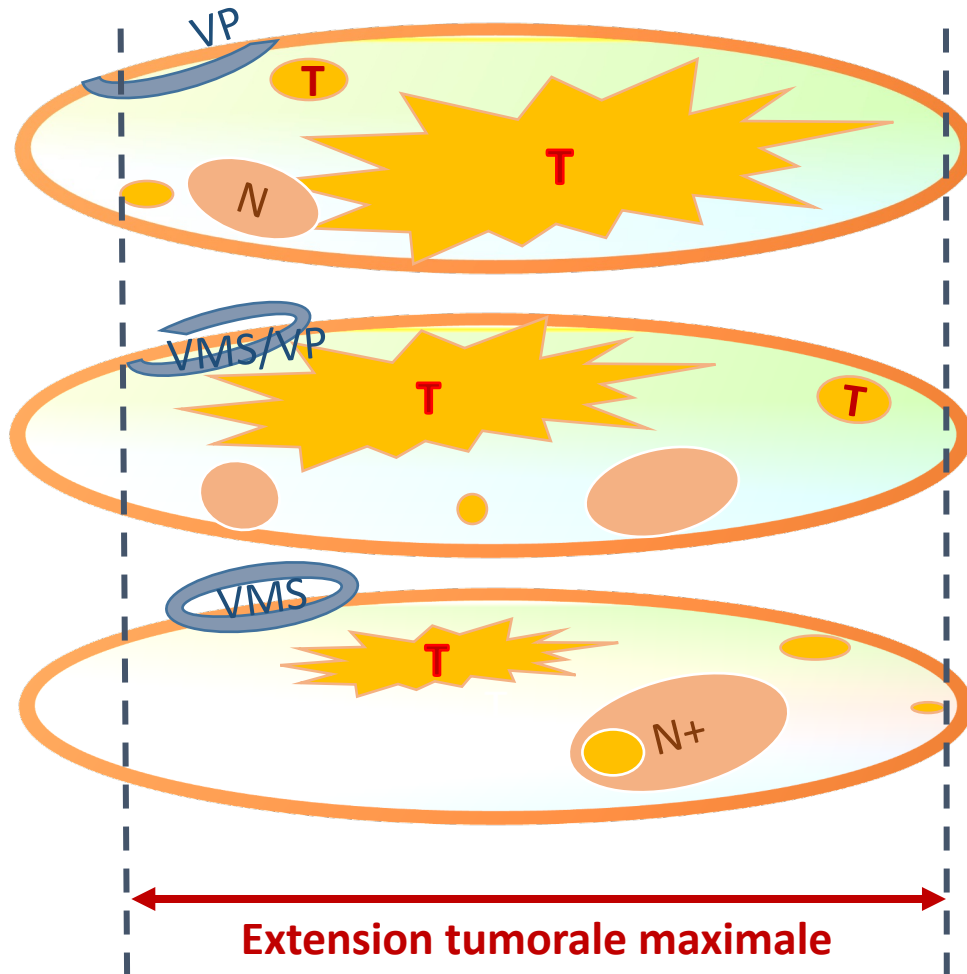
MMR
P53
SMAD4...



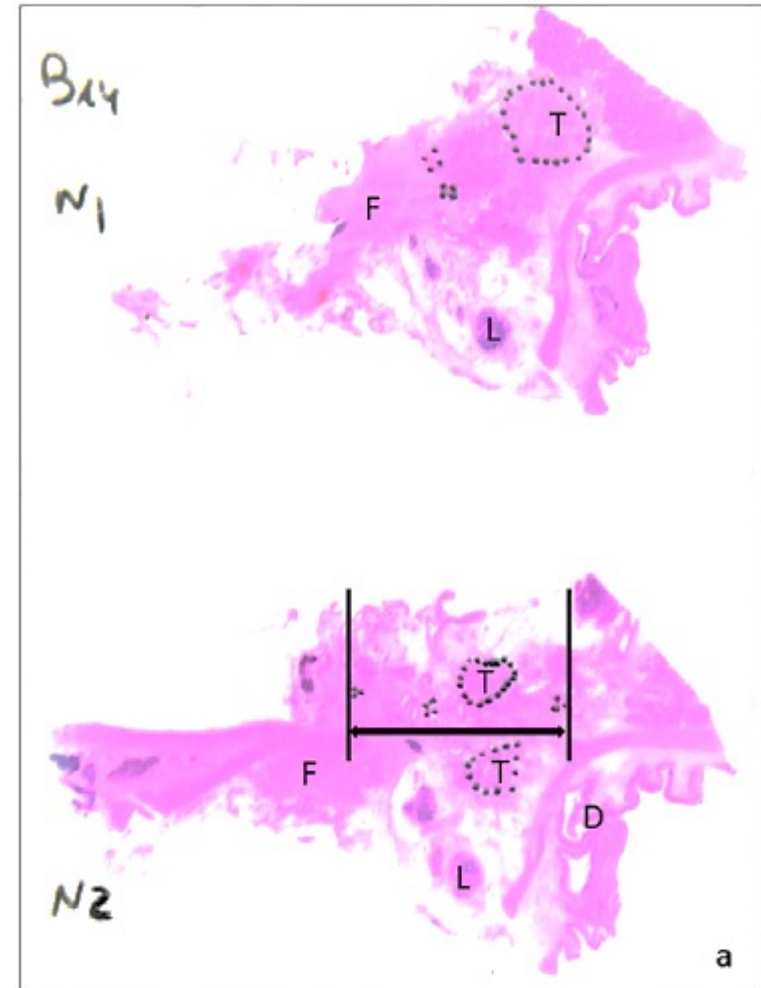
PDAC



METHODE - Principes d'évaluation sur coupes larges

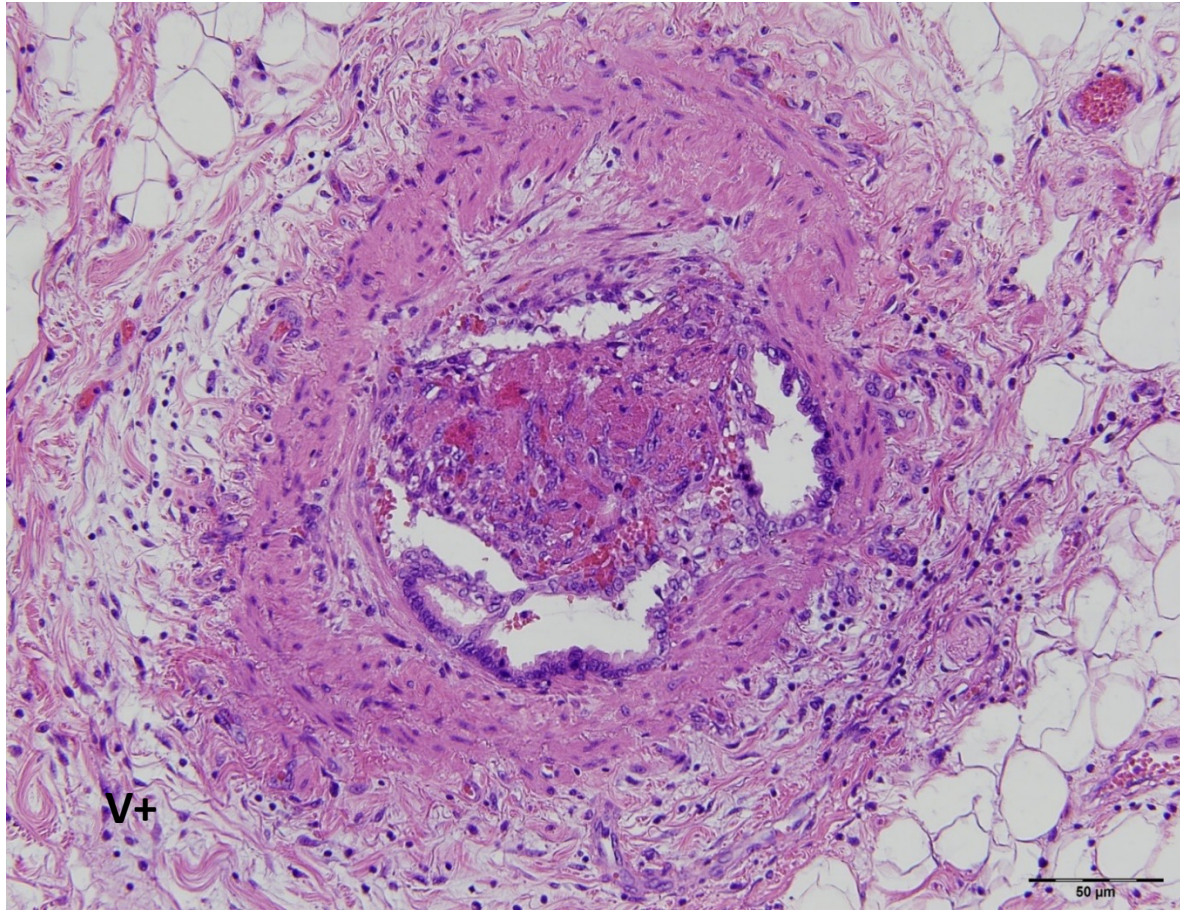


T = tumeur
VMS/VP = veine mésentérique supérieure /
veine porte
N = ganglion lymphatique
N+ = métastase ganglionnaire lymphatique

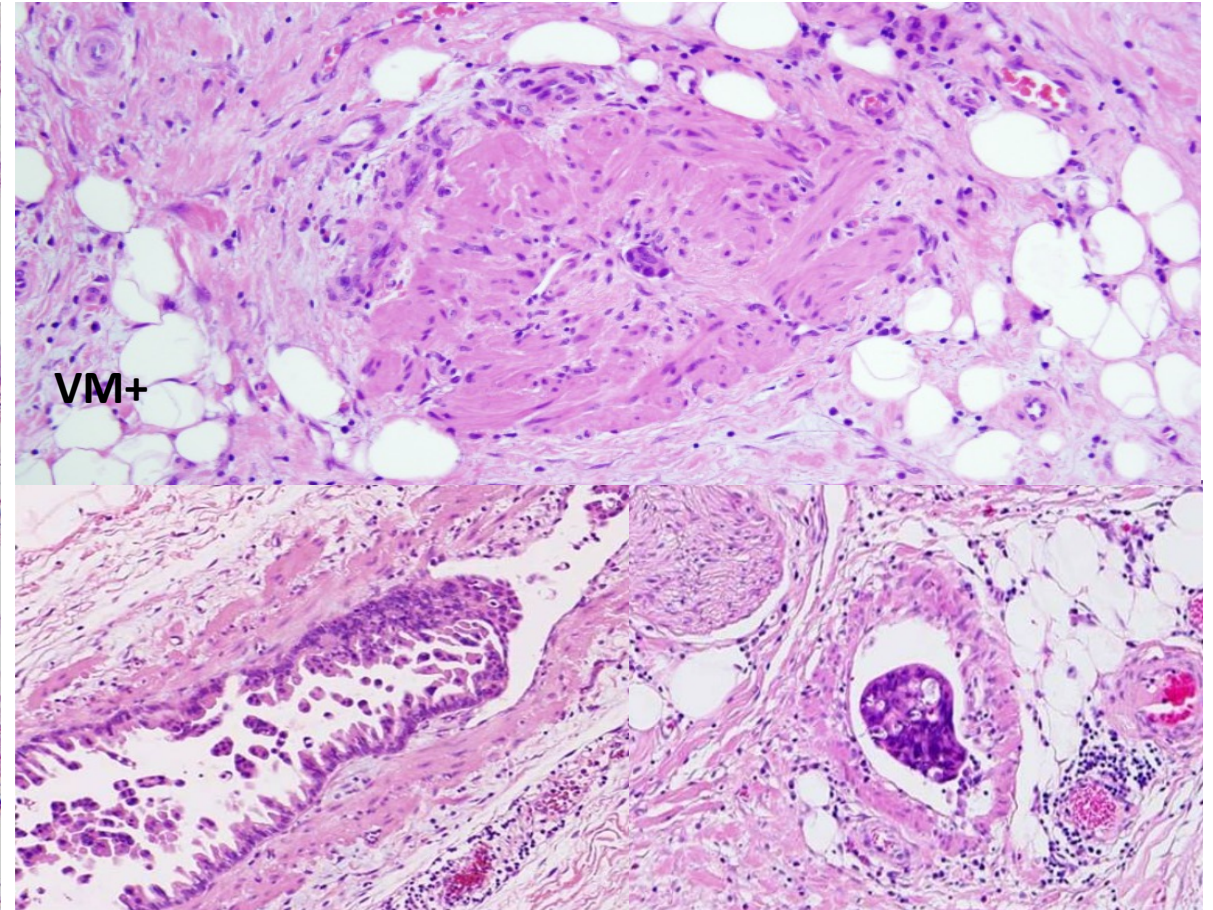


Angioinvasions

Facteurs pronostiques indépendants après CNA



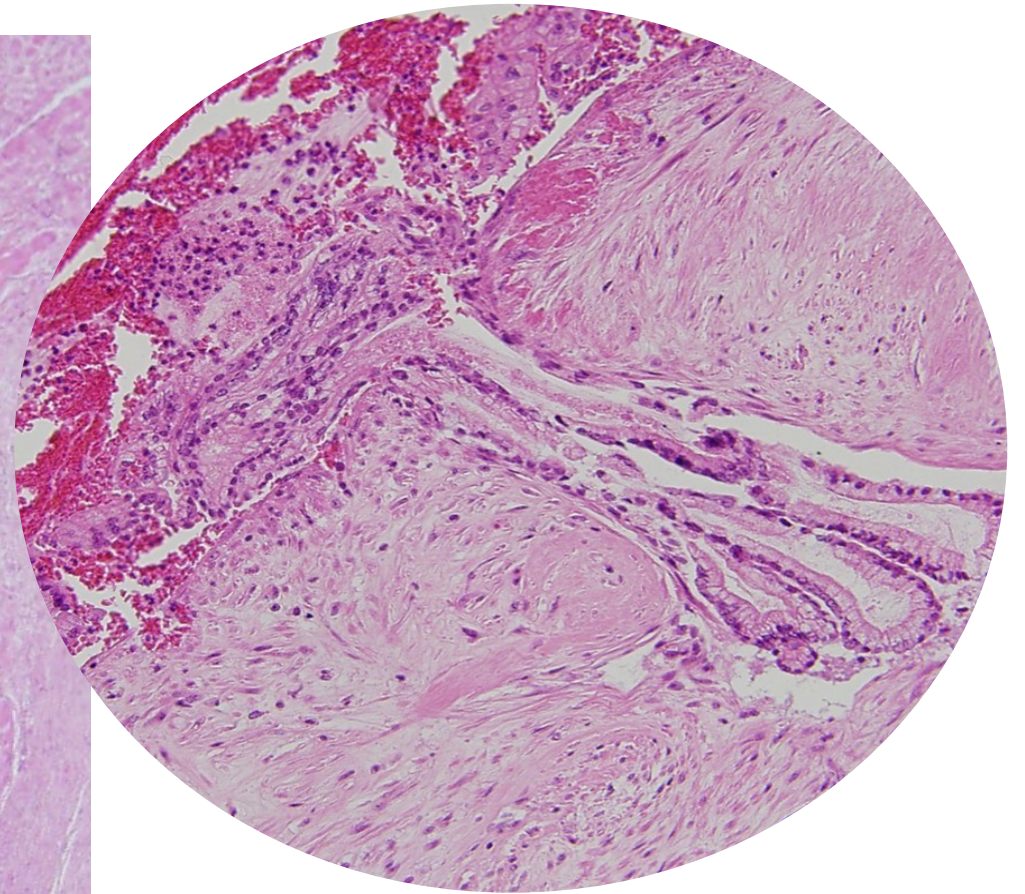
Angioinvasion veineuse



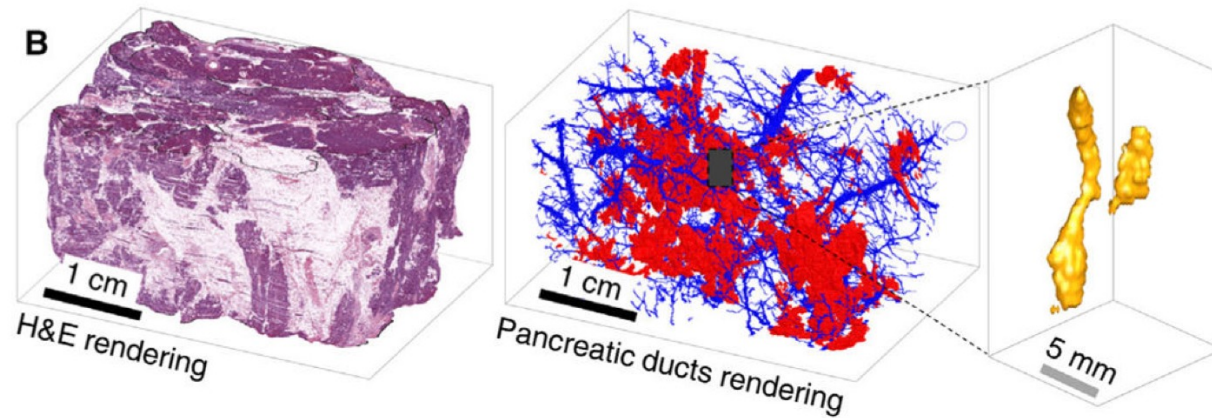
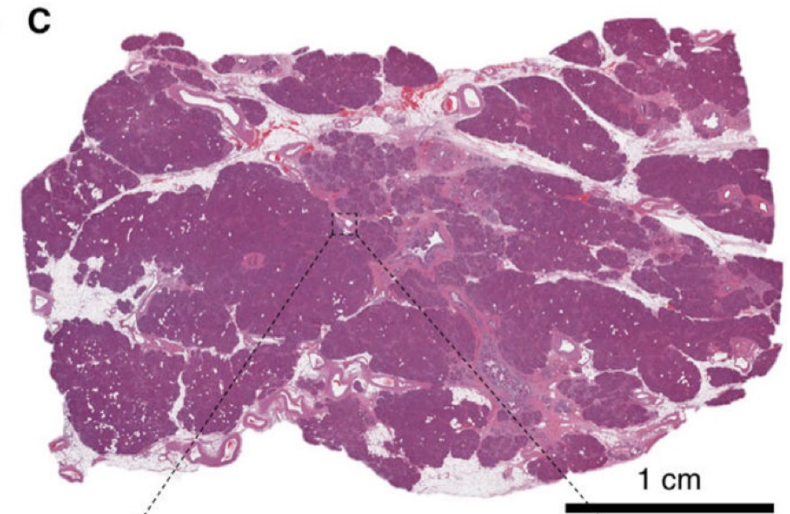
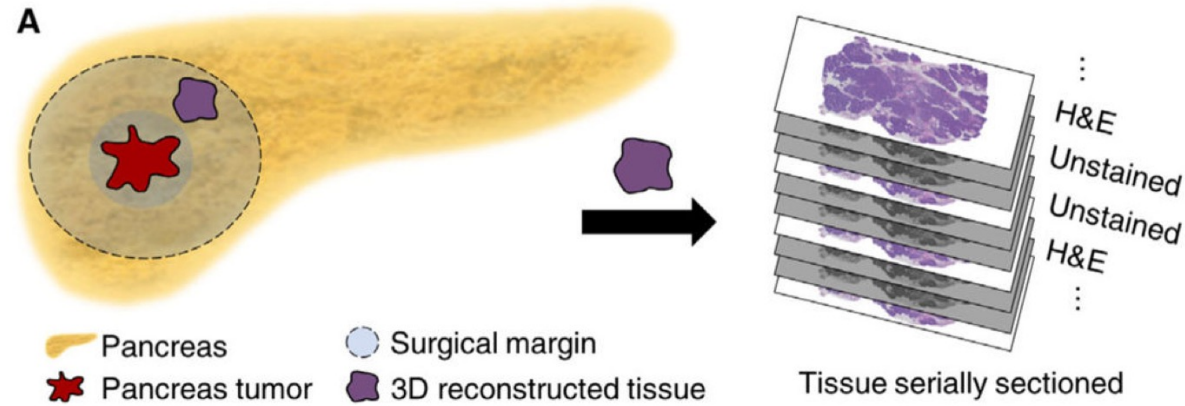
Angioinvasion lymphatiques à paroi musculieuse

Invasion veineuse mésentérico-porte

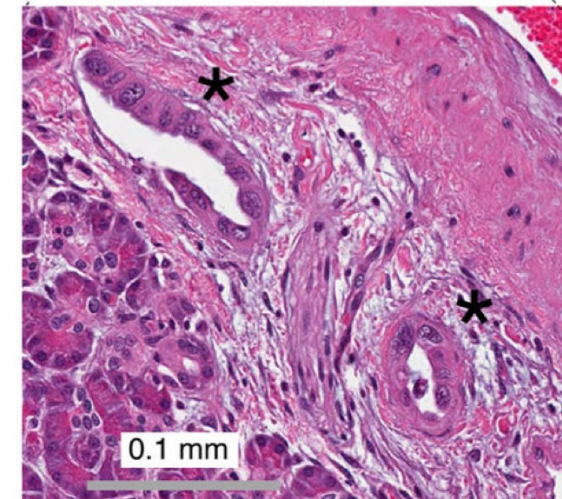
Facteur pronostic indépendant après résection artérielle

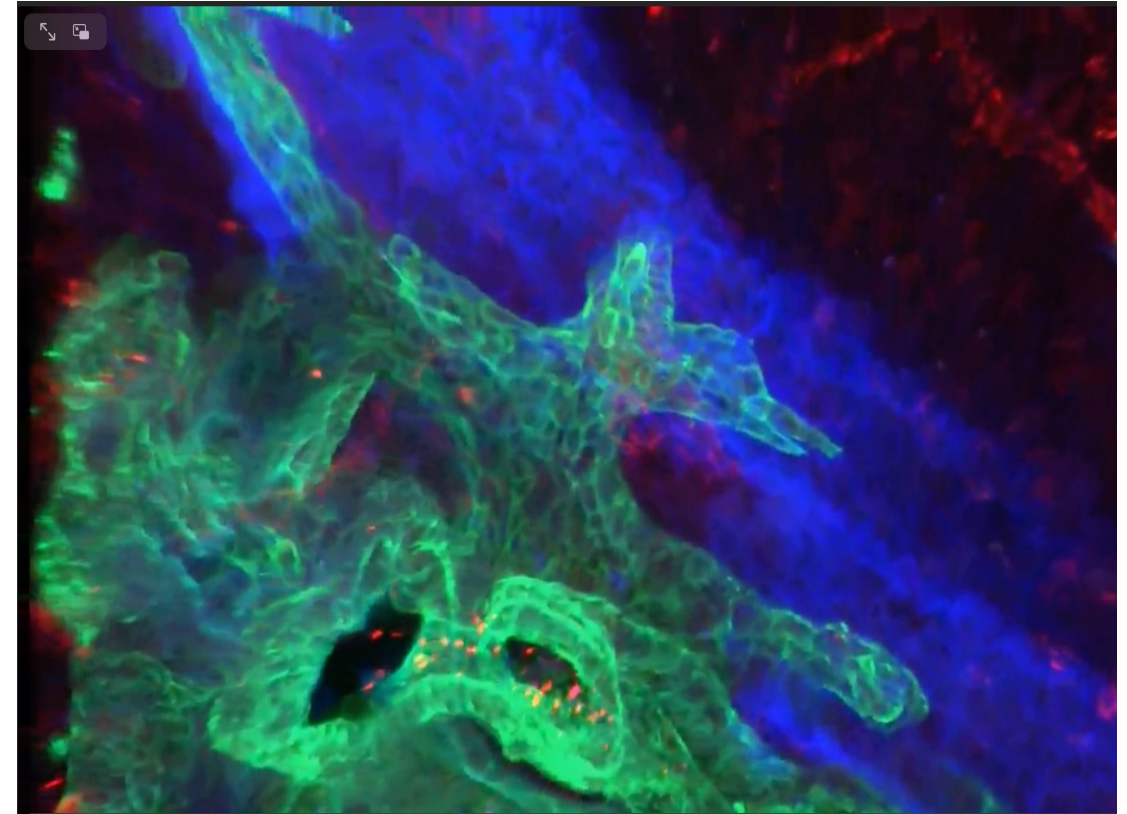
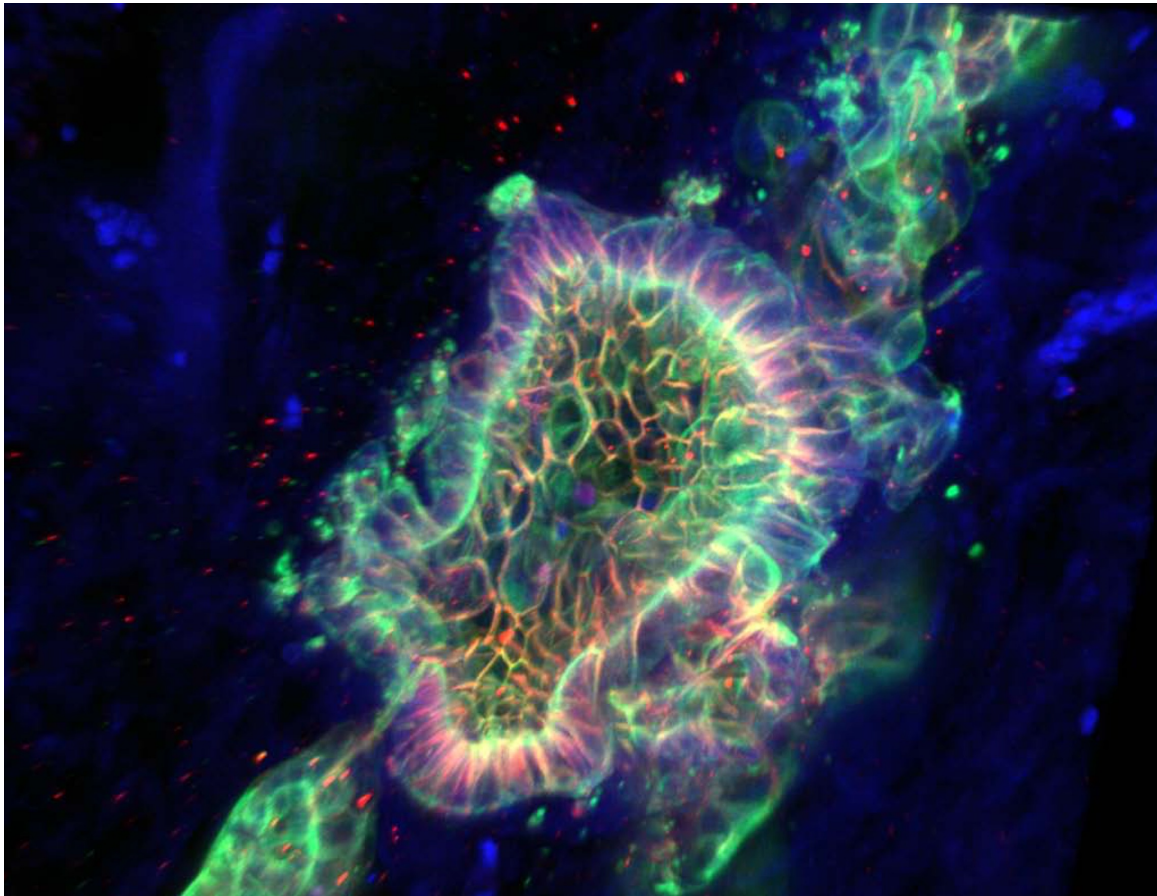


Angioinvasions à distance



	Dimensions	Volume	# of cells	
3D sample	3.0 x 2.5 x 0.8 cm ³	3.46cm ³	1.616 billion	■ Normal ducts ■ PanIN ■ Cancer
Cancer	0.43 x 0.25 x 0.54 mm ³	0.0033 mm ³	1,100	

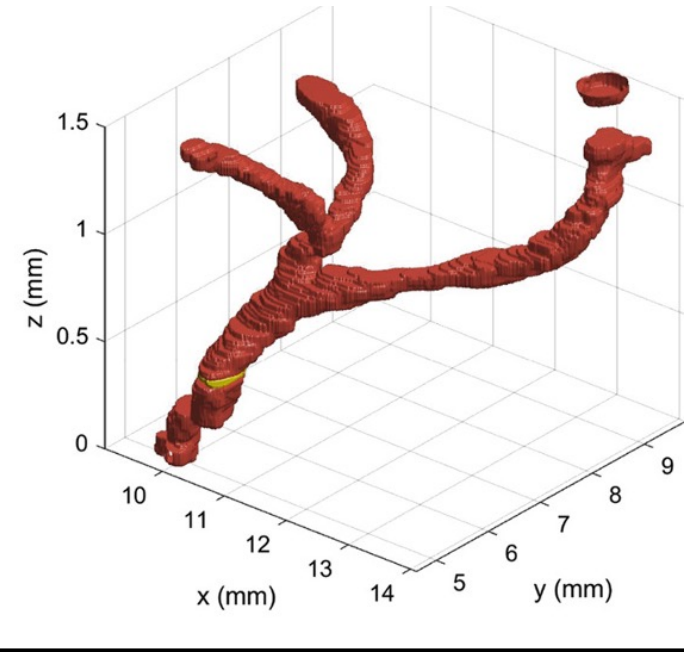
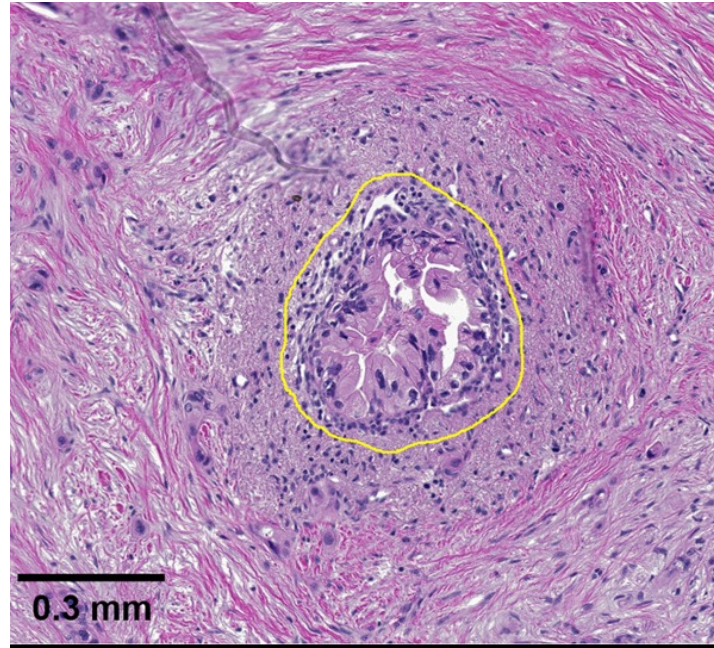
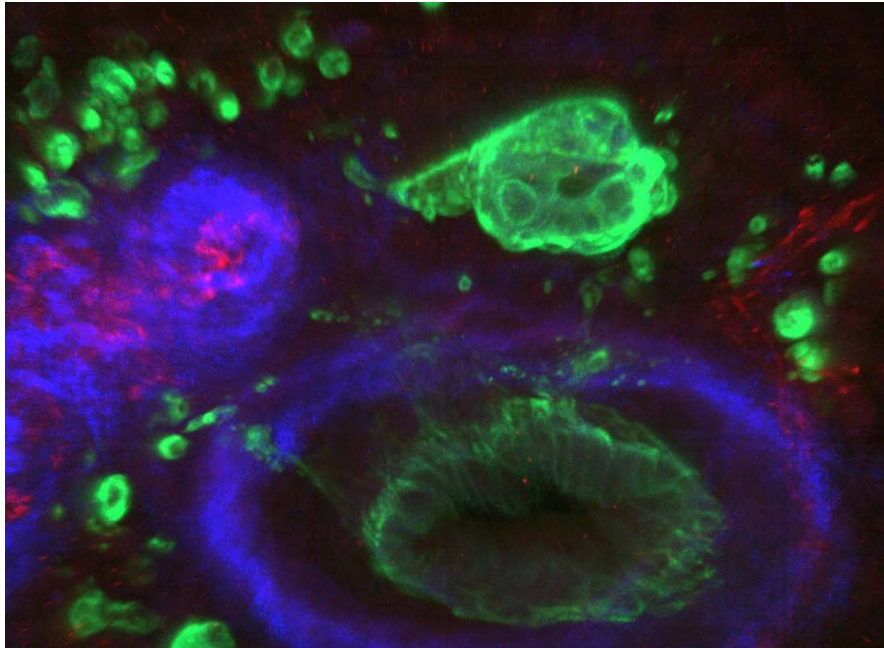




Three-dimensional visualization of cleared human pancreas cancer reveals that sustained epithelial-to-mesenchymal transition is not required for venous invasion

[Seung-Mo Hong](#),^{1,2} [DongJun Jung](#),^{1,3} [Ashley Kiemen](#),⁴ [Matthias M. Gaida](#),^{5,6} [Tadashi Yoshizawa](#),¹ [Alicia M. Braxton](#),¹ [Michaël Noë](#),⁷ [Gemma Lionheart](#),¹ [Kiyoko Oshima](#),¹ [Elizabeth D. Thompson](#),^{1,7} [Richard Burkhart](#),⁸ [Pei-Hsun Wu](#),⁴ [Denis Wirtz](#),^{1,4} [Ralph H. Hruban](#),^{1,7} and [Laura D. Wood](#)^{1,7}
Mod Pathol 2023

Angioinvasions veineuses



Adénocarcinome pancréatique

OMS 2019	Fréquence (%)	Variantes
Adénocarcinome canalaire invasif - PDAC	80 - 90 %	Carcinome adénosquameux 1-15 %
Néoplasies mucineuses intracanales (TIPMP)	4-5 %	Carcinome colloïde 1-2%
- type gastrique		Carcinome à cellules peu cohésives
- type intestinal	GNAS, RNF47	Carcinome hépatoïde <1%
- type pancréato-biliaire	TP53, p16, KRAS	Carcinome médullaire très rare
- type oncocytaire = haut grade	PRKACA fusions	
- Type tubulo-papillaire	FGFR2 (25%)	
- Néoplasie mucineuse kystique (MCN)	Rare 6-38 %	Carcinome indifférencié anaplasique
Tumeurs neuroendocrines (PanNETs)	3-4 %	Carcinome indifférencié avec cellules géantes ostéoclastiques
Carcinome à cellules acineuses (et autres formes rares ou mixtes)	2-3 %	Carcinome indifférencié sarcomatoïde

Variantes de l'adénocarcinome pancréatique canalaire (PDAC) - environ 10%

Meilleur pronostic par rapport au PDAC

- Mucineux (« colloïde ») (GNAS)
- Indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclaste-like (si pur)
- Médullaire (MSI-High, KRAS sauvage)

Pronostic plus péjoratif par rapport au PDAC

- Adénosquameux (TP53 muté, perte de 3p, ampl Myc)
- Indifférencié (KRAS muté)
- Micropapillaire
- Hépatoïde
- À cellules en bague à chaton

Carcinome colloïde

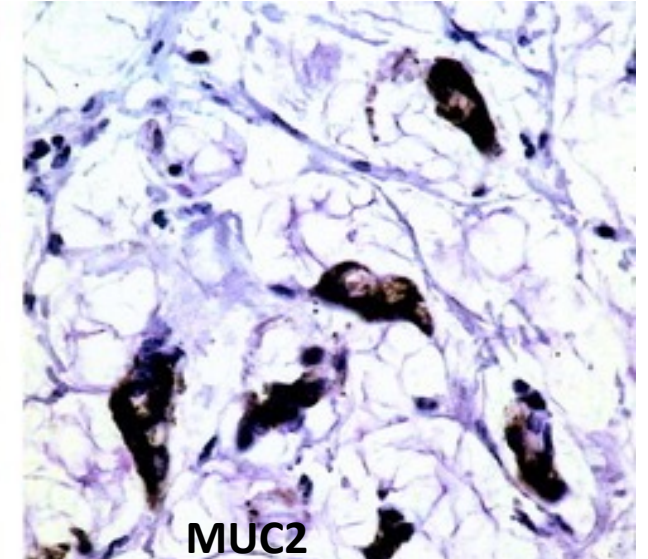
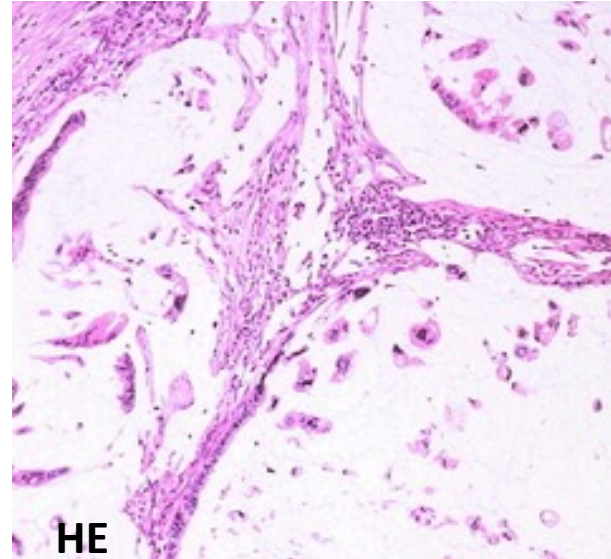
Tumeur rare, développée à partir de TIPMPs de type intestinal

80% de mucus

IHC : CK20+, CK7+/-, CDX2+, MUC2+, SMAD4+
MMRp

Biomol : TP53, BRAF, RNF43, PIK3CA et STK11

Survie à 5 ans : 55 %



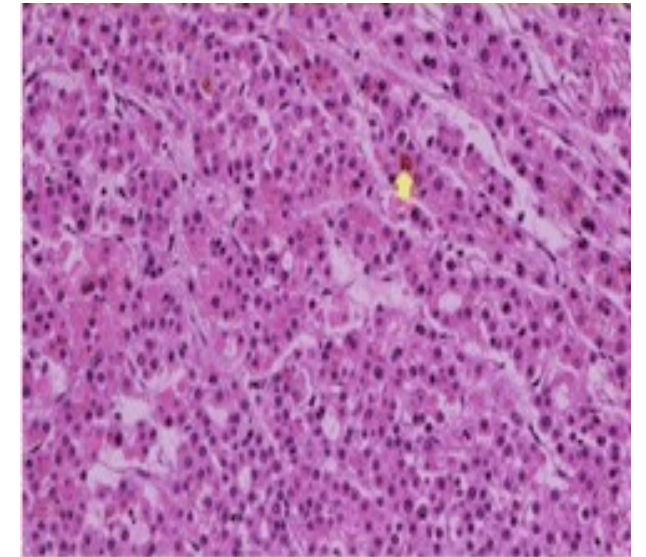
Carcinome hépatoïde

Carcinome avec 50 % de différenciation
hépatocellulaire

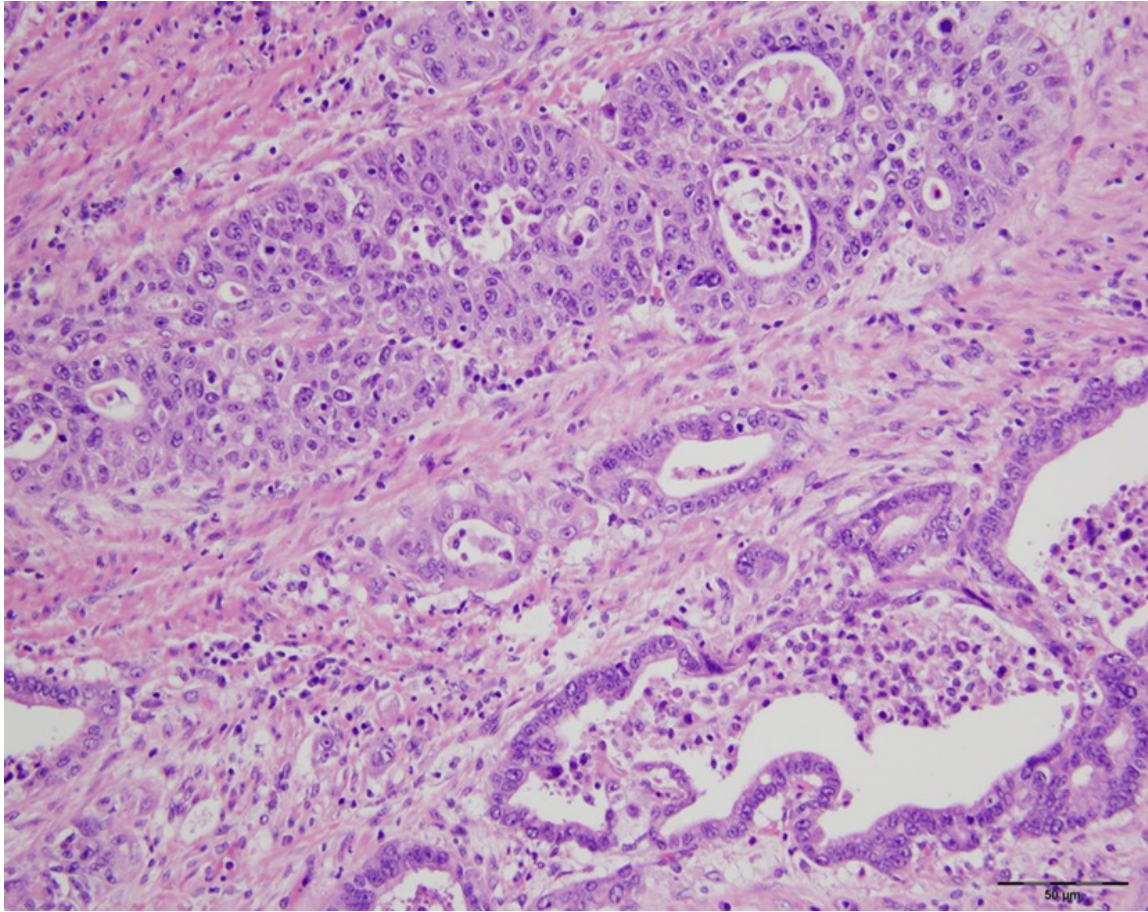
IHC : **AFP+**, **HepPAR-1+**, ACE poly et CD10
canalic., arginase

Alpha-foeto-protéine sérique

Très rares



Carcinome adénosquameux 1-14%



Mutated genes percent positive (number found/examined)								
cMET	KRAS	TP53	BRAF	NRAS	SMAD4	cKIT	PIK3CA	EGFR
13 (1/13)	100 (16/16)	50 (4/8)	0 (0/9)	0 (0/9)	25 (2/8)	0 (0/9)	0 (0/11)	0 (0/10)

FISH/CISH percent positive expression (positive/number examined)				
cMET	EGFR	Her2	TOP2A	ALK
9 (1/11)	0 (0/6)	0 (0/12)	0 (0/2)	0 (0/1)

IHC : p63+, p40+, CK5/6+

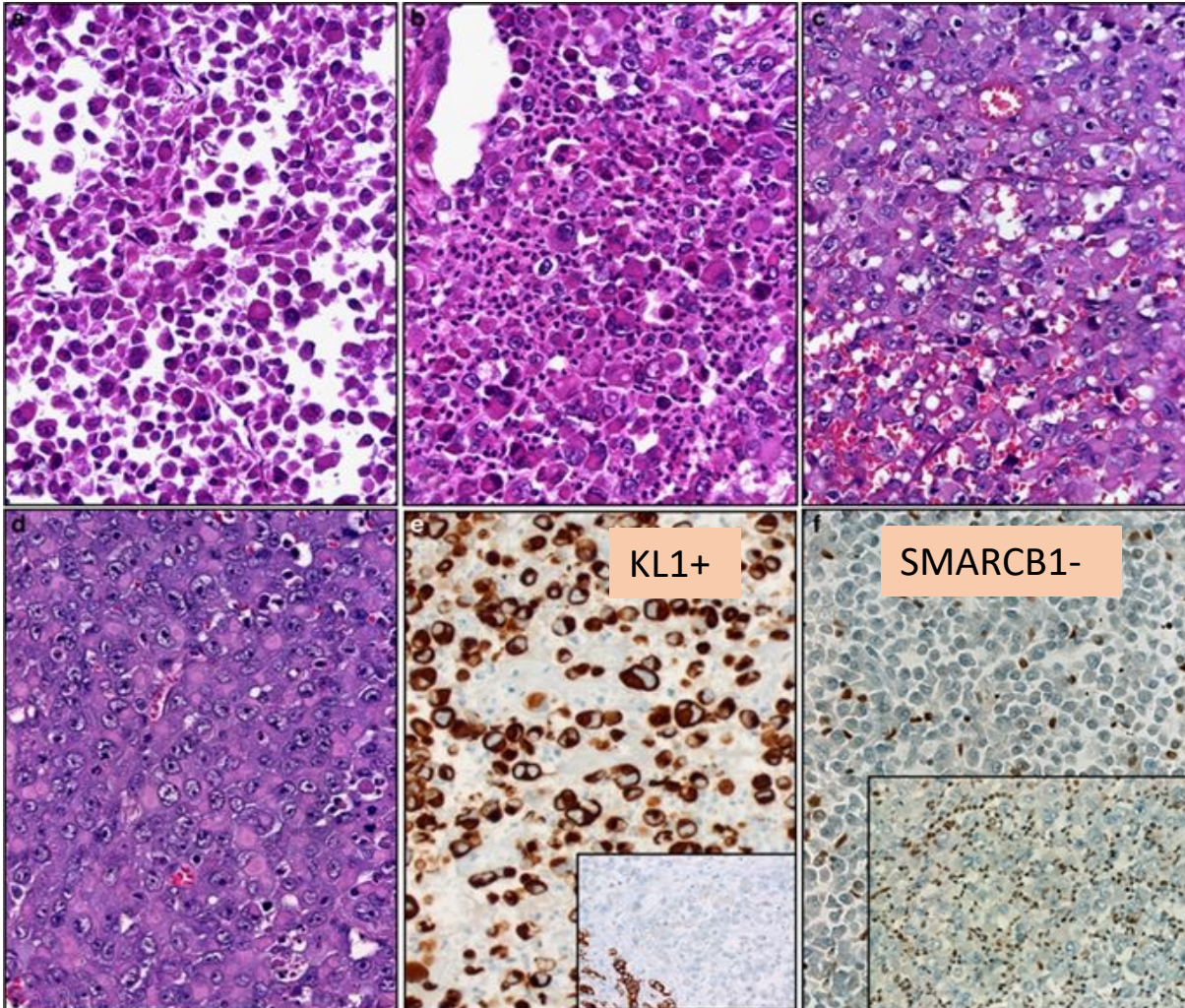
Perte d'expression de CDKN2A (p16)

Perte de SMAD4 (DPC4) (25%)

Surexpression/perte d'expression de p53 (50%)

Biomol : sous-type basal-like

Carcinome indifférencié rhabdoïde / sarcomatoïde



0,3 – 10 % des cancers pancréatiques

Histo : 80% de plages solides
de cellules néoplasiques peu ou indifférenciées
pléomorphes avec perte de cohésion

IHC : Cytokératine +, e-cadhérine-
Perte d'expression de SMARCB1/INI1 – (30%)

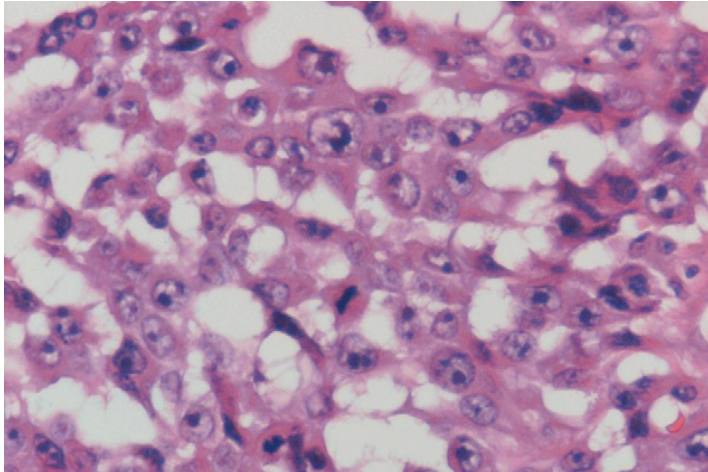
KRAS muté

70% mutations de TP53

Mauvais pronostic

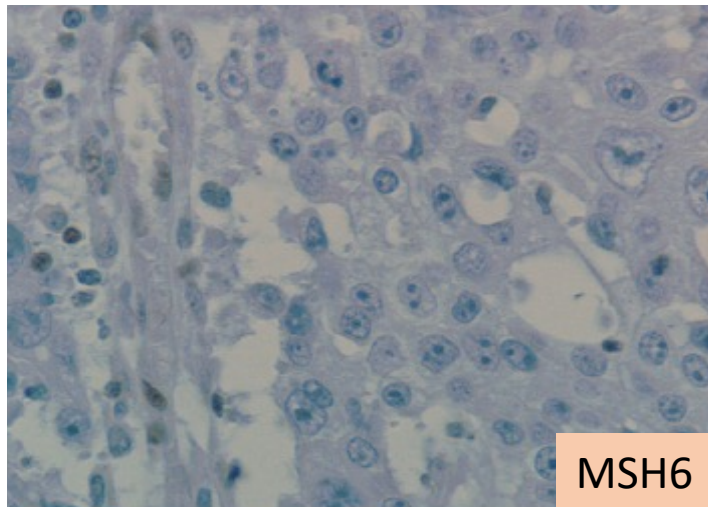
DD Carcinome indiff avec cell géantes ostéoclast-like

Carcinome médullaire



Histo : cellules épithéliales peu différenciés en amas solides
infiltration lymphocytaire « Crohn-like »
infiltration pushing-type

IHC : CK7+, CK20-
MMRd (poss. Lynch syndrome) – 22%

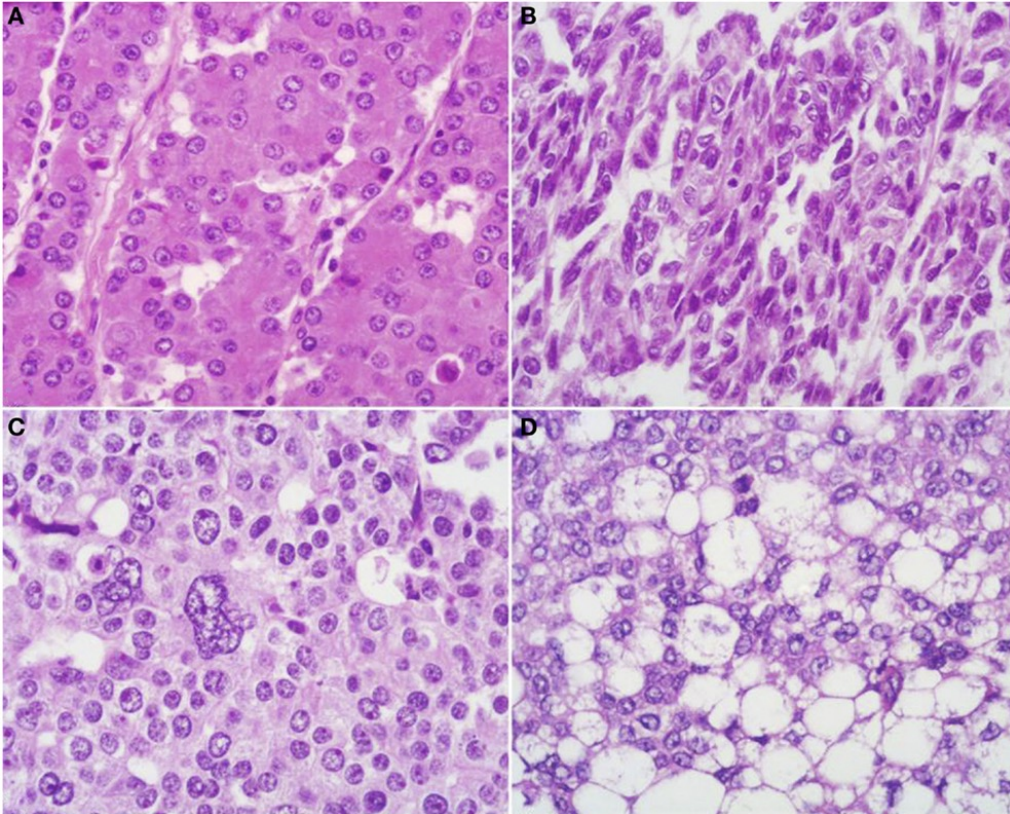


Biomol : KRAS wt / **MSI-high**, BRAF, (POLE – 1 cas)

Rares cas EBV +

Traitement : Immunothérapie ICB (anti PD-L1)
Pronostic meilleur comparé à l'ACP classique.

Carcinome à cellules acineuses



1-2 % des néoplasies pancréatiques des adultes
15 % des tumeurs pancréatiques pédiatriques

IHC : BCL10, Trypsine , chymotrypsine

Mitoses 10 – 20 /HPF

<10% MMRd/Syndrome de Lynch/ FAP /Carney complex

Médiane de survie 19M

Formes mixtes : Acino-canaliaires, Acinaires et neuroendocrines

Pronostic : légèrement meilleur que celui de l'adc canalaire

Altérations du gène BRCA2 : 20%

Altération de gènes de réparation de l'ADN : 45 %

N=49

Précurseurs de l'ACP

Lesion	Driver gene	Mutation prevalence (%)
Low-grade PanIN	<i>KRAS</i>	>90
	<i>p16/CDKN2A</i>	0-12
	<i>TP53</i>	<5
	<i>SMAD4</i>	<5
High-grade PanIN	<i>KRAS</i>	>95
	<i>p16/CDKN2A</i>	18
	<i>TP53</i>	10-15
	<i>SMAD4</i>	<5
Low-grade IPMN	<i>KRAS</i>	43-89
	<i>GNAS</i>	41-77
	<i>RNF43</i>	10
	<i>p16/CDKN2A</i>	<5
	<i>TP53</i>	<5
	<i>SMAD4</i>	<5
High-grade IPMN	<i>KRAS</i>	34-71
	<i>GNAS</i>	42-72
	<i>RNF43</i>	25-75
	<i>p16/CDKN2A</i>	0-15
	<i>TP53</i>	18-20
	<i>SMAD4</i>	<5
Low-grade MCN	<i>KRAS</i>	3-26
	<i>GNAS</i>	0
	<i>RNF43</i>	12
	<i>p16/CDKN2A</i>	0-14
	<i>TP53</i>	0
	<i>SMAD4</i>	0
High-grade MCN	<i>KRAS</i>	50-100
	<i>GNAS</i>	0
	<i>RNF43</i>	25
	<i>p16/CDKN2A</i>	50-59
	<i>TP53</i>	25-56
	<i>SMAD4</i>	0

PanIN BG 16% pancréas normal

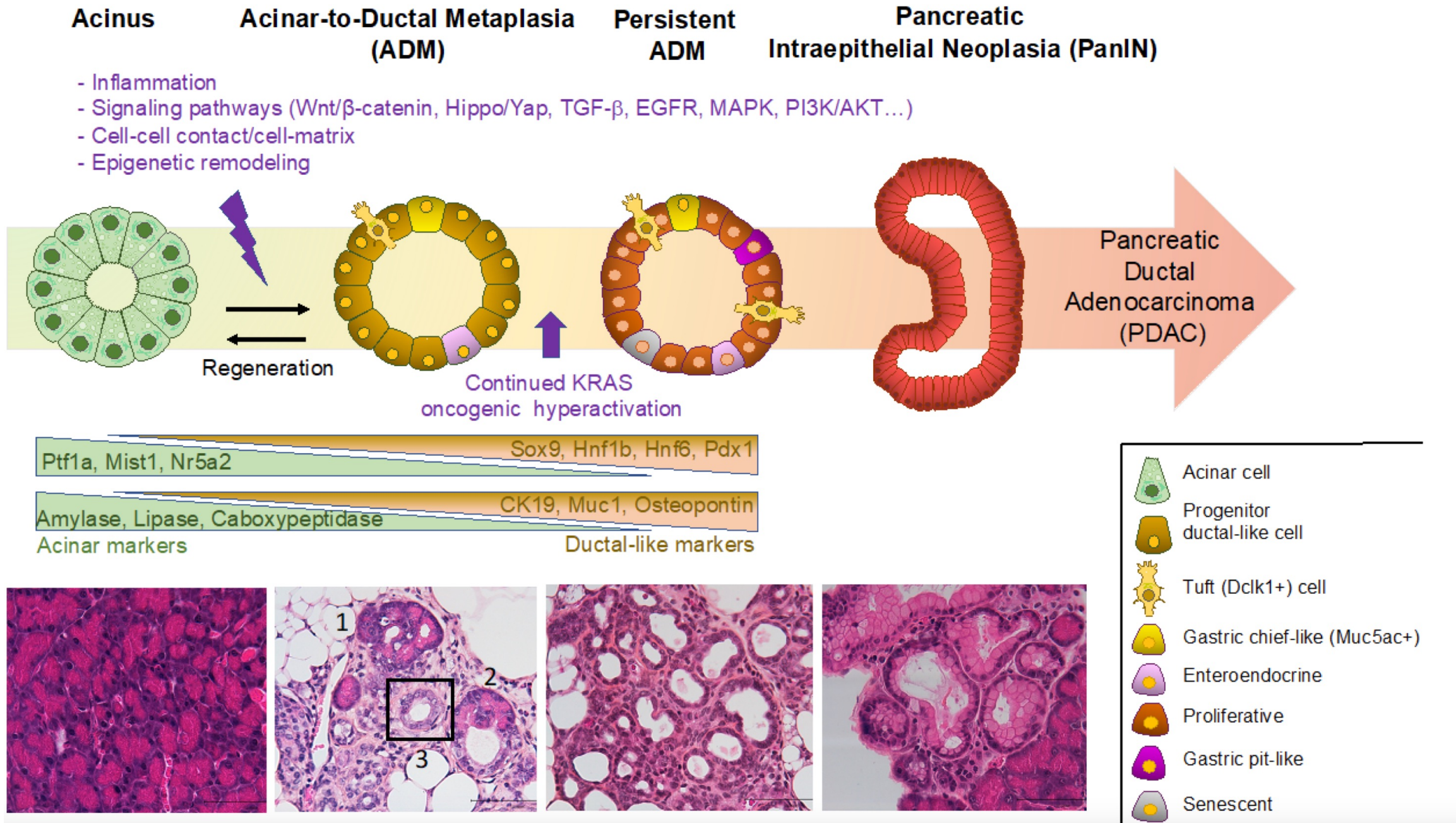
Lésions atypiques planes – familiales
Métaplasie acino-canalaire atypique (ADM) (GEMMS)

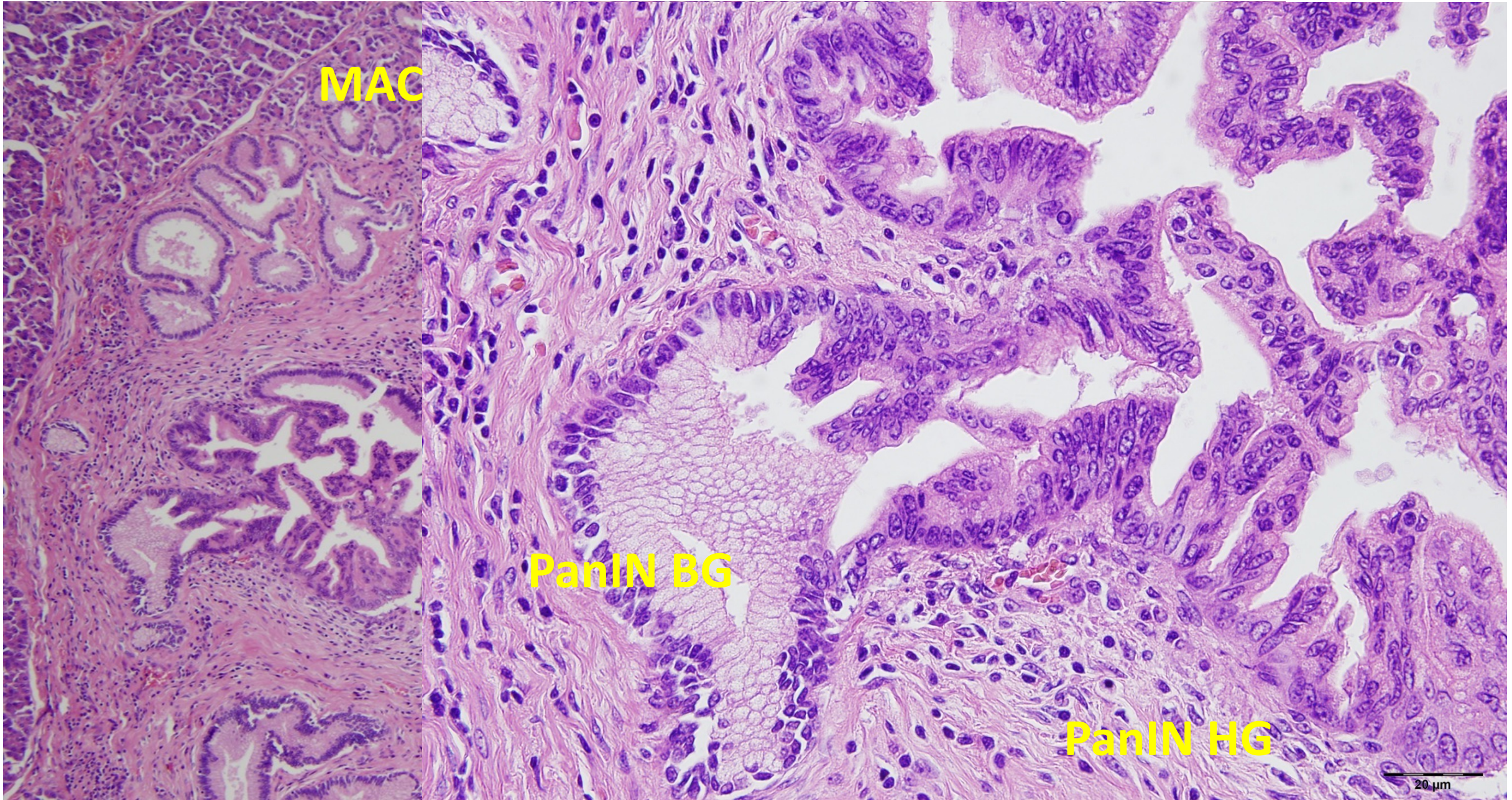
PanIN HG 82% associé aux ACP
KRAS, CDKN2A, SMAD4, TP53

TIPMP BG KRAS, **GNAS**
TIPMP HG KRAS, **GNAS**, RNF43, TP53 (20%)

TMK BG (KRAS, RNF43...)
TMK HG KRAS, RNF43, CDKN2A, TP53

Néoplasie tubulaire intracanalalaire (+/- carcinome)
Néoplasie oncocytaire intracanalalaire (+/- carcinome)

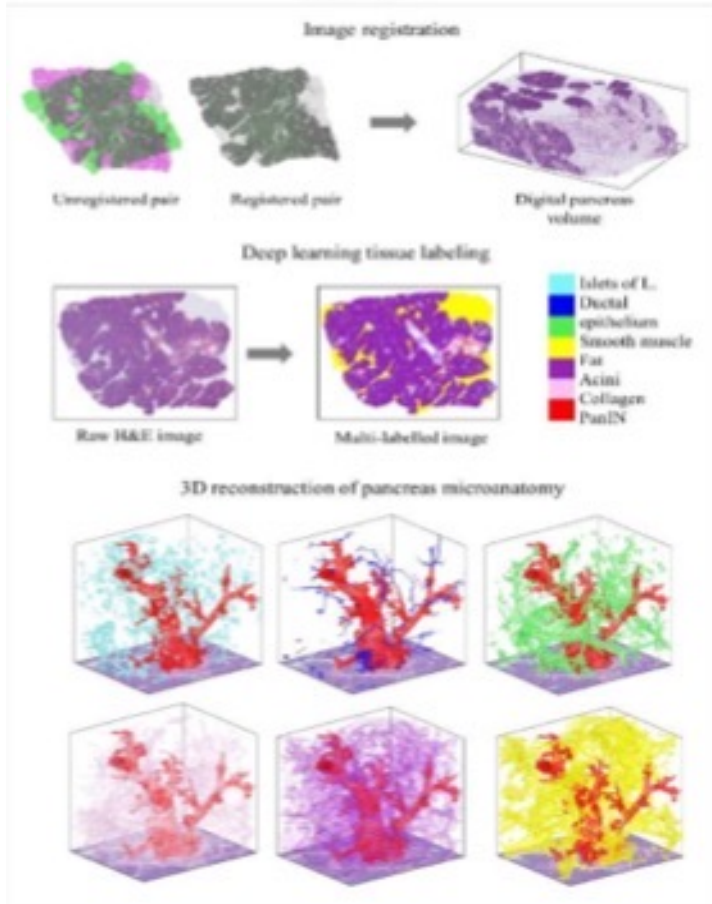




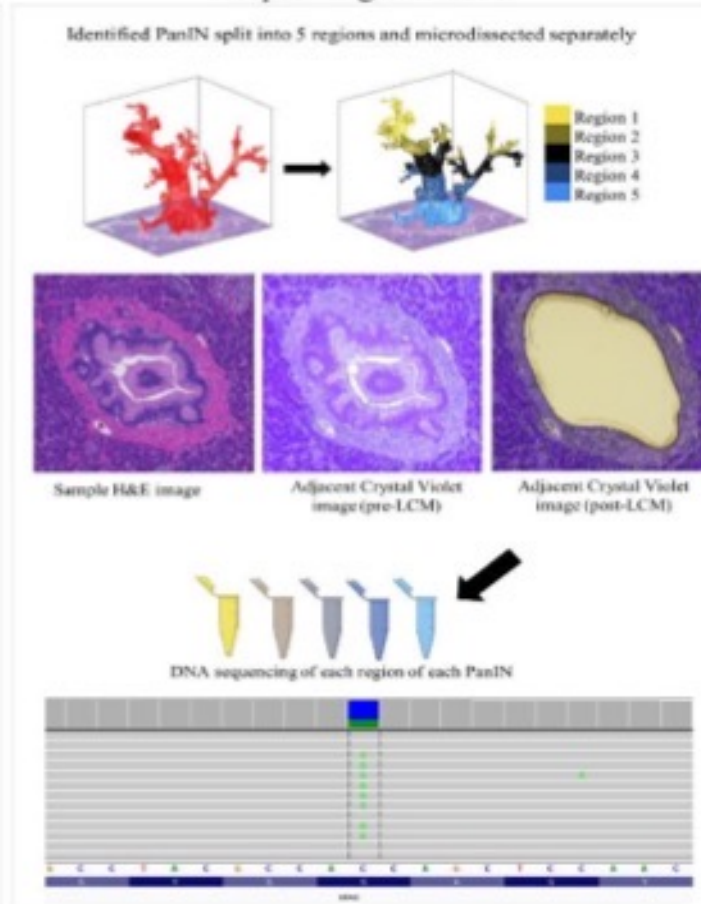
A. Serial section, stain, & digitize grossly normal human pancreas

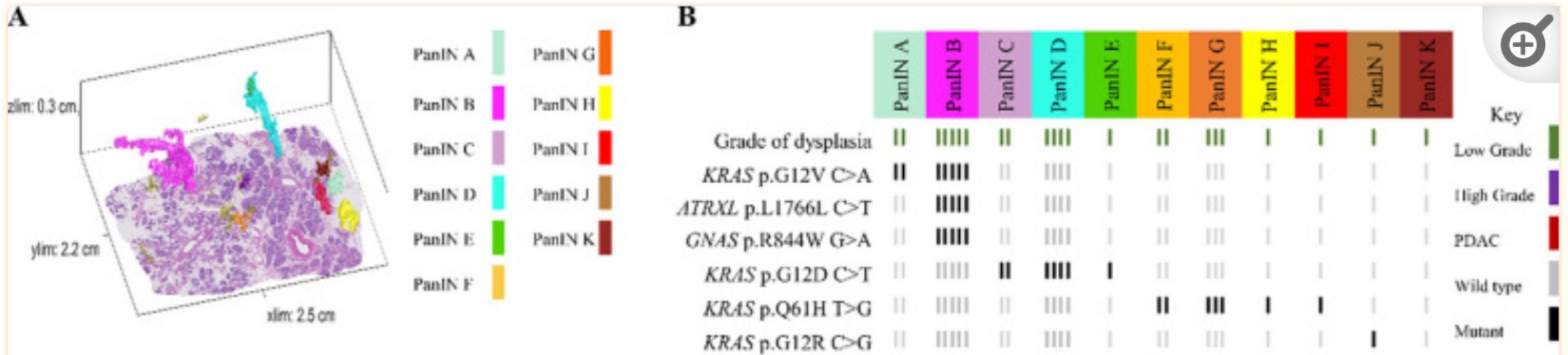


B. Reconstruct microanatomy in all cases using CODA

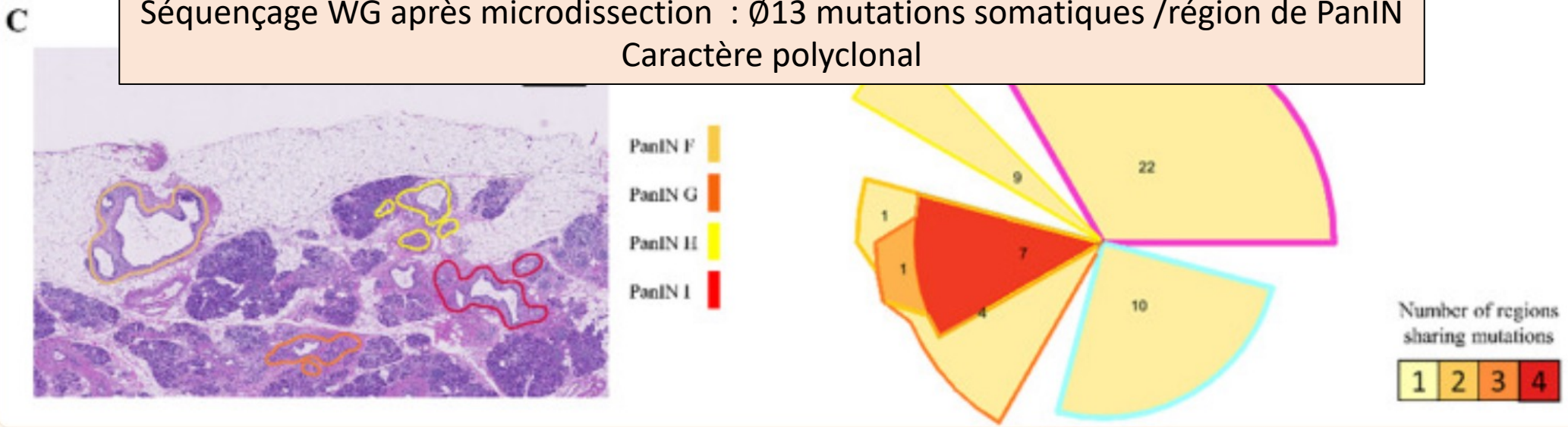


C. Microanatomy-guided microdissection & DNA sequencing in 8 cases

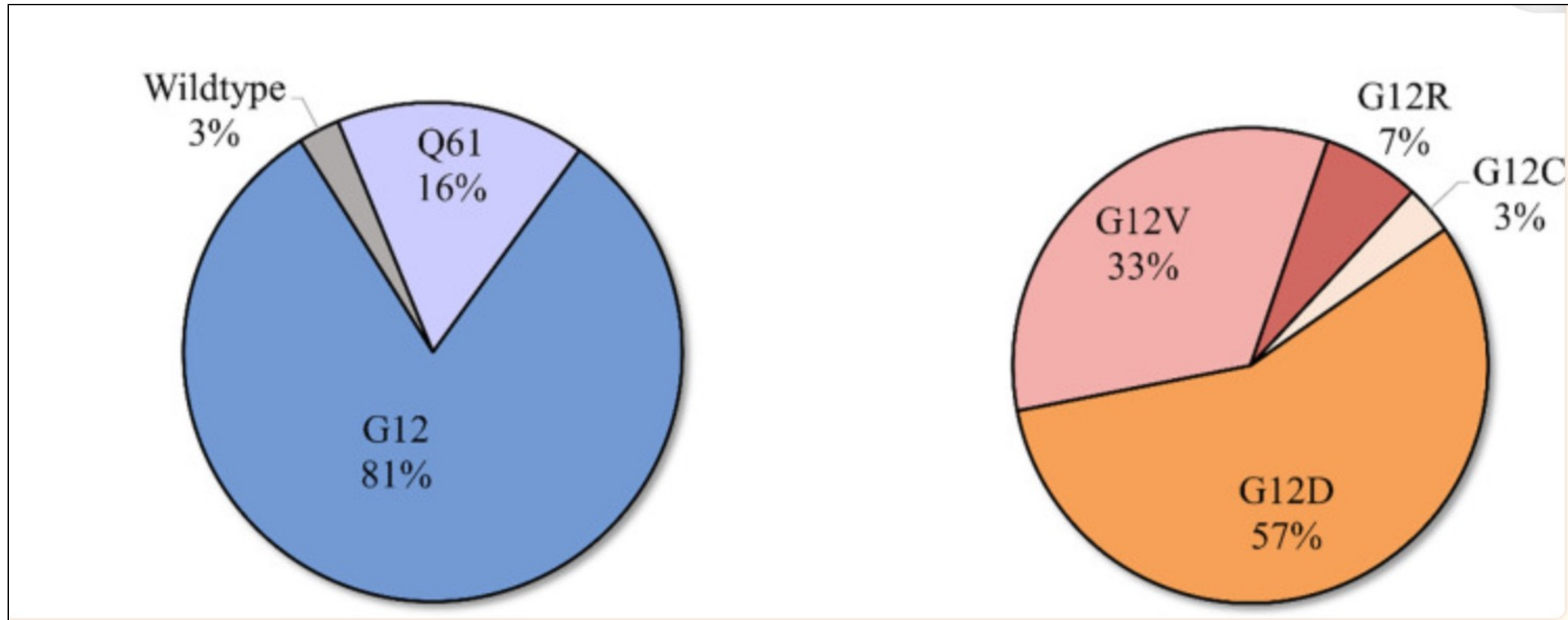




13 PanIN / cm³ → 1000 PanIN / pancréas
 Séquençage WG après microdissection : Ø13 mutations somatiques / région de PanIN
 Caractère polyclonal



Mutations KRAS dans les PanIN



Mutation KRAS dans les ACP

- KRAS G12D - mauvais pronostic chez les patients après chirurgie
- Mutation Q61H/D57N observée chez 3/8 des patients long survivants > 4 ans
- **KRAS G12C** : cible thérapeutique : Inhibition par **Sotorasib**

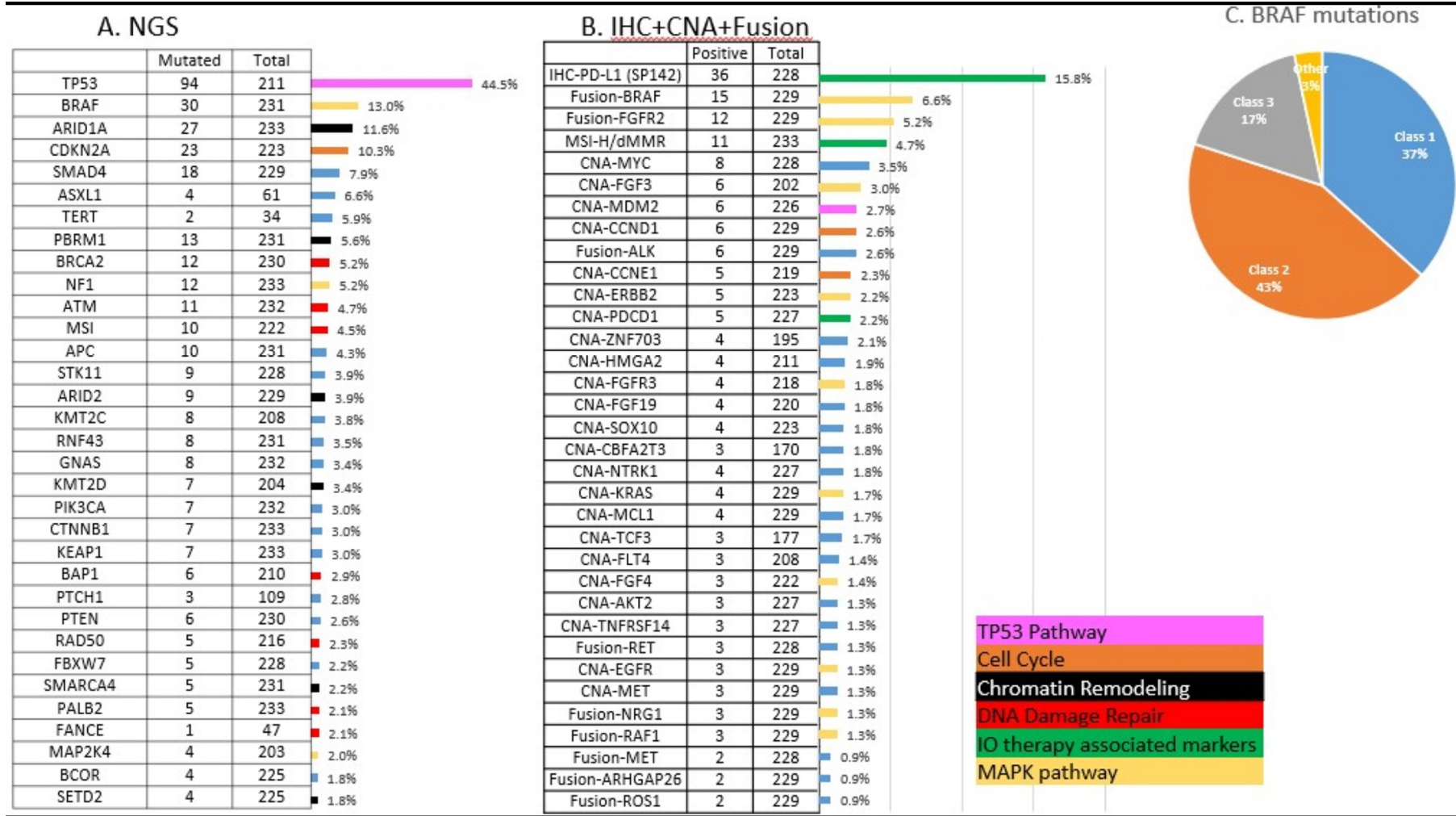
Shen et al Cells 2022

Safi et al Cancers 2022

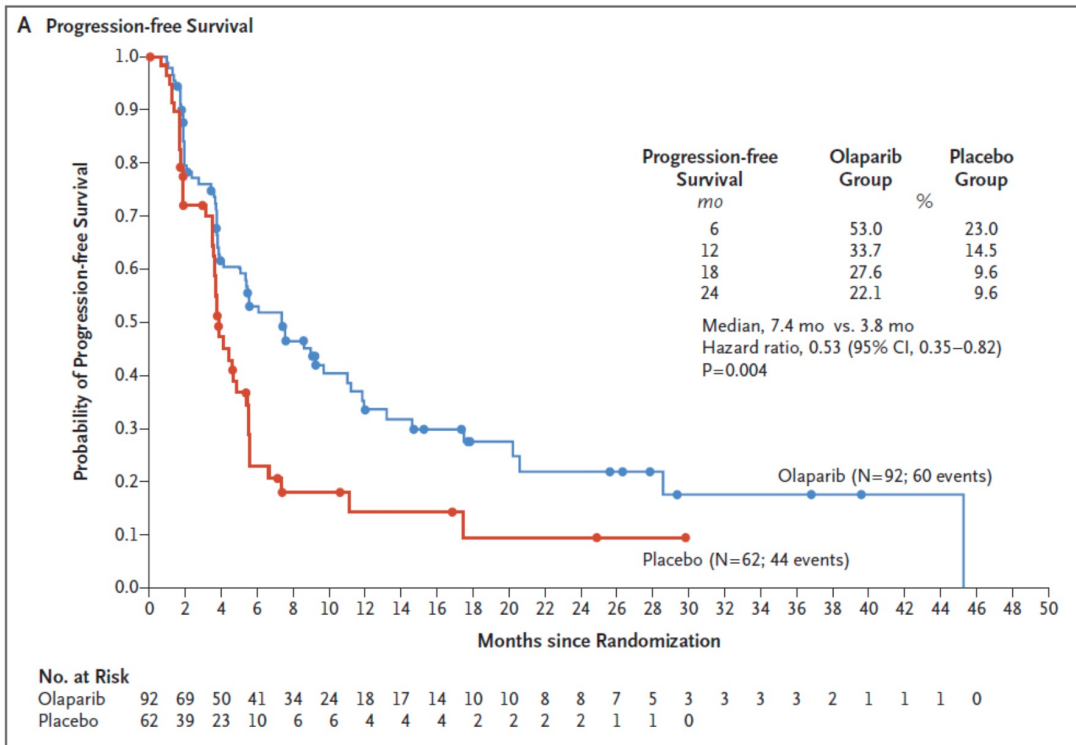
Hong DS et al N Engl J Med 2020

Tumeurs KRAS non mutés (10 %)

2483 patients
10% KRAS wt



Mutations BRCA et l'étude POLO



Patients avec PDAC métastatique
avec
mutation germinale dans les gènes BRCA

Maladie stable après chimiothérapie aux sels de platine
en première ligne

SSP meilleure avec anti-PARP Olaparib vs placebo

BRCA muté
20 % des carcinomes à cellules acineuses
5 à 8 % des PDAC

Instabilité micro-satellitaire - MSI-high

1-2 % des Adénocarcinomes pancréatiques

22 % des carcinomes médullaires

Adénocarcinomes mucineux

KRAS et TP53 sauvages (non mutés)

Importance pronostique incertaine

Possible sensibilité à l'immunothérapie

Syndrome de Lynch

Risque de cancer pancréatique : 3,9 %
6 à 8 x celui de la population générale.

Carcinome médullaire prédominant

Formes familiales de l'adénocarcinome pancréatique canalaire (PDAC) 10%

Gene	Syndrome	Increase relative risk vs general population	
		Chen et al[30]	Del Chiaro et al[31]
<i>BRCA2</i>	Hereditary breast and ovarian cancer	2.2-5.9	
<i>BRCA1</i>		1.6-4.7	
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers syndrome	76.2-139.0	132.0
<i>PRSS1</i>	Hereditary pancreatitis	53-87	50-70
<i>CDKN2A</i>	Familial atypical multiple mole melanoma	14.8-80.0	34-39
<i>MMR</i>	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	0.0-10.7	4.7

IMPACT-Trial

Characteristic	No. (%)		
	Total (N = 1040)	Results of 76-Gene Germline Sequencing	
Tested Negative (n = 835)		Tested Positive (n = 205)	
Sex			
Male	679 (65.3)	548 (65.6)	131 (63.9)
Female	361 (34.7)	287 (34.4)	74 (36.1)
Age at diagnosis, median (IQR), y	58 (50.5–66)	58 (51–67)	58 (49–65)
Non–small cell lung	2 (0.2)	0	2 (1.0)
Ovarian	19 (1.8)	13 (1.6)	
Pancreatic	176 (16.9)	132 (15.8)	21,5 %
Prostate	362 (34.8)	291 (34.9)	
Renal cell	140 (13.5)	117 (14.0)	23 (11.2)

JAMA. 2017 Sep 5; 318(9): 825–835.
doi: [10.1001/jama.2017.11137](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11137)

PMID: [28873162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873162/)

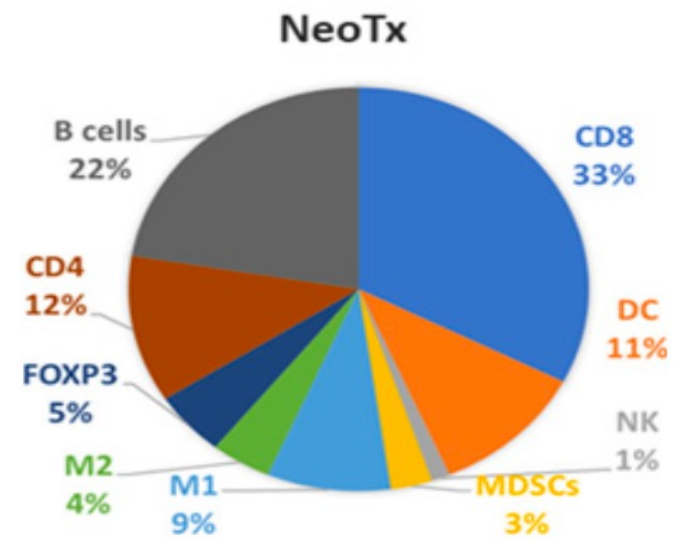
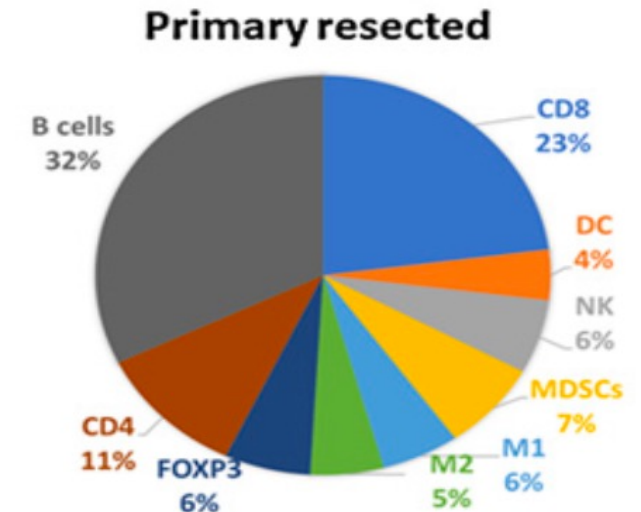
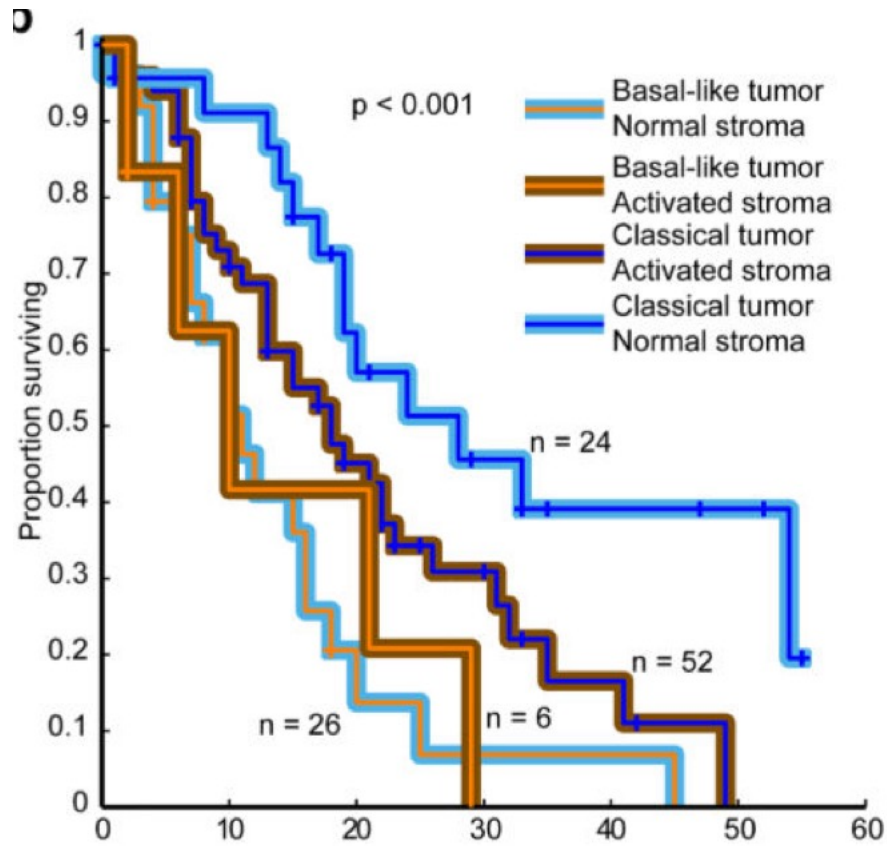
Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing

D. Mandelker et al. 2017

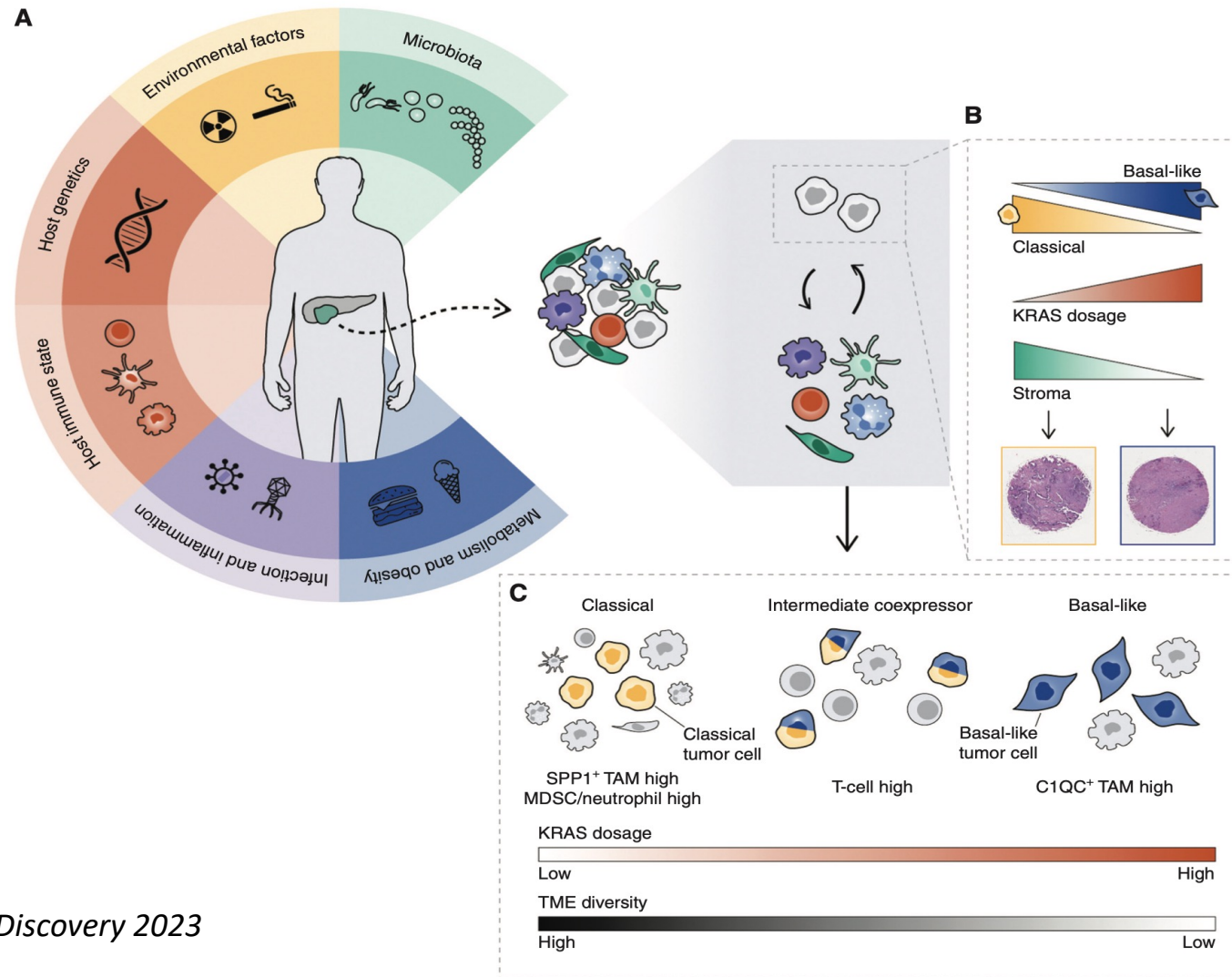
Classification moléculaire des ACP

Sous-types moléculaires Bailey et al 2016	Particularités	Sous-types moléculaires Collisson et al 2011	Sous-types moléculaires Moffitt et al 2015
1. Squameux	Mut. TP53, KDM6A, TP53, hyperméthylation	1. Exocrine-like	Composante épithéliale : - Classique - Basal-like
2. Pancreatic progenitor	FOXA2/3, PDX1, MNX1	2. Classique	
3. Immunogénique	Activation des réseaux immunogéniques et des voies de l'acquisition d'une immunité déficiente	3. Quasi-mésenchymateux	Composante stromale - Activée - Normale
4. Différentiation aberrante exo/endocrine (ADEX)	Activation de KRAS, des voies exocrines NR5A2 et RBPJL et des voies endocrines NEUROD1 et NKX2-3.	expression de gènes tissulaires « matures » Contamination ??	

Importance du MET



Phénotype moléculaire et microenvironnement tumoral



CONCLUSION

- L'adénocarcinome pancréatique représente une maladie hétérogène
- Le sous-typage moléculaire est fondamental pour un traitement adapté
- Idéalement l'analyse moléculaire devrait être réalisé sur le matériel de la biopsie initiale.
- Le diagnostic et les facteurs pronostiques avant et après traitement NA dépend de l'évaluation histo-pathologique standardisé
- Le dépistage oncogénétique est important pour une prise en charge optimale

Merci

